

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-300977

(P2003-300977A)

(43)公開日 平成15年10月21日(2003.10.21)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 D 473/06		C 0 7 D 473/06	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/522		A 6 1 K 31/522	
A 6 1 P 1/02		A 6 1 P 1/02	
1/04		1/04	
1/14		1/14	
審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 18 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2002-108377(P2002-108377)

(22)出願日 平成14年4月10日(2002.4.10)

(71)出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72)発明者 中平 博之

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(74)代理人 100121588

弁理士 五十部 穰

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01

MA04 NA14 ZA66 ZA67 ZA68

ZA70 ZA81 ZA96 ZA97 ZB02

ZB08 ZB15 ZB21 ZB26 ZC20

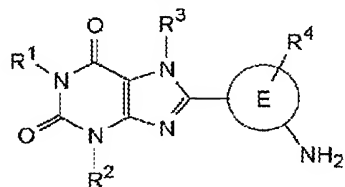
ZC35 ZC41 ZC55

(54)【発明の名称】 キサンチン誘導体

(57)【要約】

【課題】 DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物の提供。

【解決手段】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

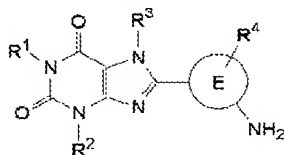


[式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環等を表す。R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されてもよいアルキル等を表す。R<sup>3</sup> は置換されてもよいアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル等を表す。R<sup>4</sup> は1つまたは2つあってよく、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル等を表す。]

1

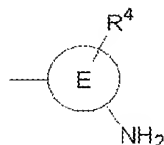
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

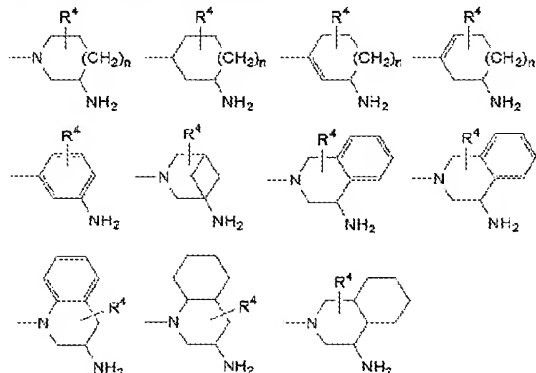


〔式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表す。ここで、該炭化水素環および該ヘテロ環は架橋してもよく、あるいは炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。R<sup>1</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表す。R<sup>2</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニルまたは置換されてもよいアルキニルを表す。R<sup>3</sup>は置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル、置換されてもよい1-ヘテロアリールアルキル、置換されてもよい1-アルケニルまたは置換されてもよい1-(1-シクロアルケニル)アルキルを表す。R<sup>4</sup>は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアミノまたは置換されてもよいアリールを表す。〕

【請求項2】 式：

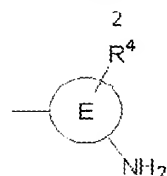


で表される基が、下記式のいずれかで示される基である請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

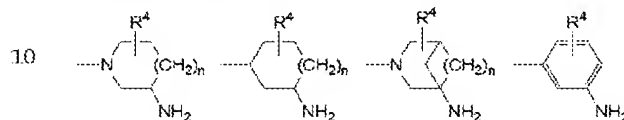


〔式中、R<sup>4</sup>は請求項1における意義と同義である。nは1または2を表す。〕

【請求項3】 式：



で表される基が、下記式のいずれかで示される基である請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



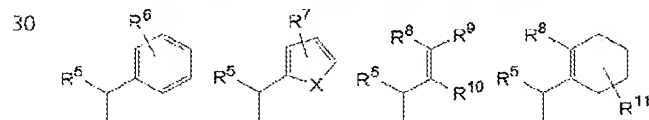
〔式中、R<sup>4</sup>は請求項1における意義と同義である。nは1または2を表す。〕

【請求項4】 環Eがピペリジン、アゼパン、シクロヘキサン、シクロヘプタンまたはベンゼンである請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項5】 R<sup>1</sup>が水素原子、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルケニルまたはC<sub>1-3</sub>-アルキニルである請求項1～4のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項6】 R<sup>2</sup>が水素原子、C<sub>1-3</sub>-アルキル、アリルまたはプロパルギルである請求項1～5のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

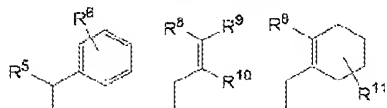
【請求項7】 R<sup>3</sup>が下記式のいずれかの基である請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、Xは、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-または-N(R<sup>12</sup>)-を表す。R<sup>5</sup>は水素原子またはC<sub>1-3</sub>-アルキルを表す。R<sup>6</sup>は2位および/または3位に1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよいC<sub>1-3</sub>-アルキル、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、シアノまたはメチレンジオキシを表す。R<sup>7</sup>は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよいC<sub>1-3</sub>-アルキル、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>-アルコキシまたはシアノを表す。R<sup>8</sup>はメチル、エチル、塩素原子または酸素原子を表す。R<sup>9</sup>は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または酸素原子を表す。R<sup>10</sup>は水素原子、メチルまたはエチルを表す。R<sup>11</sup>は1つまたは2つ存在し、水素原子またはC<sub>1-3</sub>-アルキルを表す。R<sup>12</sup>は水素原子またはC<sub>1-3</sub>-アルキルを表す。〕

【請求項8】 R<sup>3</sup>が下記式のいずれかの基である請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロ

ドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



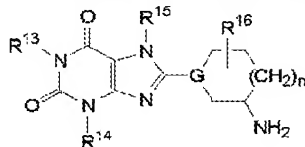
〔式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、請求項7における意義と同義である。〕

【請求項9】  $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、3-クロロ-2-ブチルまたはブニルである請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

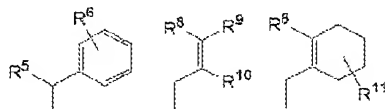
【請求項10】 アミノ基が結合している原子が  $sp^3$  炭素原子であり、 $R^4$  がメチルまたはエチルであって、その炭素原子に結合している請求項1～9のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項11】  $R^4$  が水素原子である請求項1～9のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項12】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、 $R^{13}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  アルケニルまたは  $C_{3-6}$  アルキニルを表す。 $R^{14}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、アリルまたはプロパルギルを表す。 $R^{15}$  は下記式のいずれかの基を表す。



( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、請求項7における意義と同義である。)  $R^{16}$  は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子もしくは  $C_{1-6}$  アルキルを表すか、またはメチレンもしくはエチレンとなつてGを含む環を構成する炭素原子の1つと結合する。 $n$  は1または2を表す。Gは窒素原子またはメチンを表す。〕

【請求項13】 Gが窒素原子である請求項12記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項14】  $n$  が1である請求項12または13記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項15】  $R^{16}$  がメチルまたはエチルであって、アミノ基が結合している炭素原子に結合している請求項12～14のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項16】  $R^{14}$  が水素原子である請求項12～14のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項17】 請求項1～16のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなる医薬。

【請求項18】 請求項1～16のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなるジベプチルジベプチダーゼ-IV阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な新規なキサンチン誘導体に関する。より詳しくは、ジベプチルジベプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規なキサンチン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジベプチドを水解遊離するジベプチルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド (PP) およびニューロペプチド Y (NPY) 等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、パソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド (GIP) および成長ホルモン分泌促進因子 (GRF) 等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている (J. Langner and S. Ansorge 編集 "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol.477)。DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸 (His-Ala) を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている (L.B. Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol.318, p429-435, 1996)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度の上昇が期待される (T.J. Kiefferら, Endocrinology, Vol.136, p3585-3596, 1995)。GL

P-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、DPP-IV阻害による血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされると期待され、2型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）の治療における有効性が期待される（R.A.Pedersonら、Diabetes Vol.47, p1253-1258, 1998）。種々のDPP-IV阻害剤が報告（WO 98/19998、WO 00/34241、WO 99/38501等）されており、WO 02/02560では、ピペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP IV阻害剤として有効であることが報告されている。

【0003】

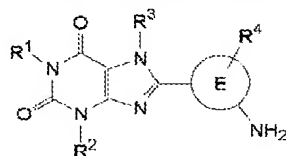
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、アミノ基を特定の位置に有するキサンチン誘導体が、高いDPP-IV阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、以下の通りである。 30

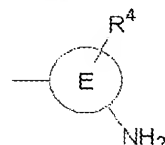
〔1〕 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



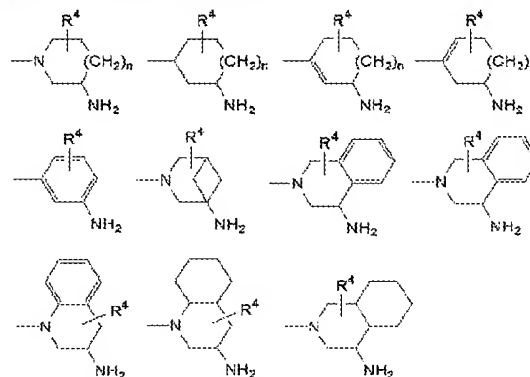
〔式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表す。ここで、該炭化水素環および該ヘテロ環は架橋してもよく、あるいは炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。R<sup>1</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表す。R<sup>2</sup>は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニルまたは置換されてもよいアルキニルを表す。R<sup>3</sup>は置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル、置換されてもよい1-ヘテロアリールアルキル、置換されてもよい2-アル

ケニルまたは置換されてもよい1-(1-シクロアルケニル)アルキルを表す。R<sup>4</sup>は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアミノまたは置換されてもよいアリールを表す。]

【0006】〔2〕 式：

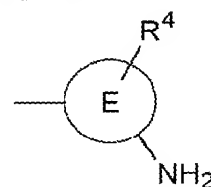


で表される基が、下記式のいずれかで示される基である〔1〕記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

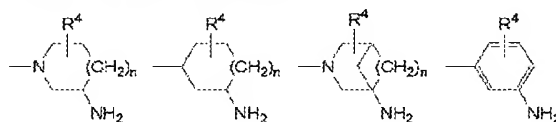


〔式中、R<sup>4</sup>は前記と同義である。nは1または2を表す。]

【0007】〔3〕 式：



で表される基が、下記式のいずれかで示される基である〔1〕記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、R<sup>4</sup>は前記と同義である。nは1または2を表す。]

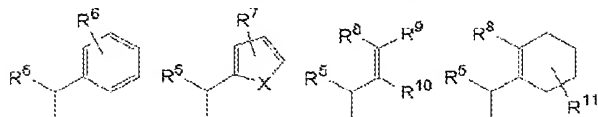
〔4〕 環Eがピペリジン、アゼパン、シクロヘキサン、シクロヘプタンまたはベンゼンである〔1〕記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0008】〔5〕 R<sup>1</sup>が水素原子、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニルまたはC<sub>3</sub>-6アルキニルであ

る[1]～[4]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

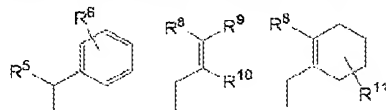
[6]  $R^2$  が水素原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルキル、アリルまたはプロパルギルである[1]～[5]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[7]  $R^3$  が下記式のいずれかの基である[1]～[6]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



[式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-N(R^{12})-$ を表す。 $R^5$ は水素原子または $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表す。 $R^6$ は2位および/または3位に1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよい $C_1$ - $\alpha$ アルキル、ハロゲン原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルコキシ、シアノまたはメチレンジオキシを表す。 $R^7$ は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよい $C_1$ - $\alpha$ アルキル、ハロゲン原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルコキシまたはシアノを表す。 $R^8$ はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。 $R^9$ は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。 $R^{10}$ は水素原子、メチルまたはエチルを表す。 $R^{11}$ は1つまたは2つ存在し、水素原子または $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表す。 $R^{12}$ は水素原子または $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表す。]

[8]  $R^3$  が下記式のいずれかの基である[1]～[6]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、前記と同義である。]

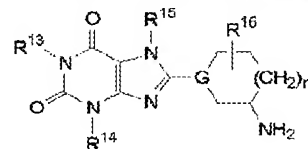
[0009] [9]  $R^3$  が $C_1$ - $\alpha$ アルキル、 $C_1$ - $\alpha$ アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、3-クロロ-2-ブチニルまたはブレンニルである[1]～[6]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[10] アミノ基が結合している原子が $sp^3$ 炭素原子であり、 $R^4$ がメチルまたはエチルであって、その炭素原子に結合している[1]～[9]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

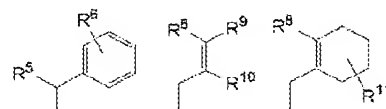
[11]  $R^4$ が水素原子である[1]～[9]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたは

それらの薬学上許容される塩。

[12] 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



[式中、 $R^{13}$ は水素原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルキル、 $C_1$ - $\alpha$ アルケニルまたは $C_3$ - $\alpha$ アルキニルを表す。 $R^{14}$ は水素原子、 $C_1$ - $\alpha$ アルキル、アリルまたはプロパルギルを表す。 $R^{15}$ は下記式のいずれかの基を表す。



( $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、前記と同義である。)  $R^{16}$ は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子もしくは $C_1$ - $\alpha$ アルキルを表すか、またはメチレンもしくはエチレンとなってGを含む環を構成する炭素原子の1つと結合する。 $n$ は1または2を表す。Gは窒素原子またはメチンを表す。]

[13] Gが窒素原子である[12]記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[14]  $n$ が1である[12]または[13]記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[15]  $R^{16}$ がメチルまたはエチルであって、アミノ基が結合している炭素原子に結合している[12]～[14]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[16]  $R^{14}$ が水素原子である[12]～[14]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

[17] [1]～[16]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなる医薬。

[18] [1]～[16]のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなるジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

[0010] 「6員もしくは7員の炭化水素環」としては、飽和または不飽和の6員もしくは7員の炭化水素環が挙げられる。飽和6員もしくは7員の炭化水素環としては、具体的にはシクロヘキサンおよびシクロヘプタンが挙げられる。不飽和6員もしくは7員の炭化水素環としては、具体的にはシクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン等

が挙げられる。6員もしくは7員の炭化水素環のアミノ基の好ましい置換位置としては、3位が挙げられる。

【0011】「6員もしくは7員のヘテロ環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられる。具体的には、ピペリジン、アゼパン、ピペラジン、モルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、トリアジン、チアジアジン、ジチアジアジン等が挙げられる。好ましい6員もしくは7員のヘテロ環としては、飽和6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられ、さらに好ましくは、含窒素飽和6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられ、その中で特に好ましい具体例としては、ピペリジン、アゼパン等が挙げられる。含窒素飽和6員もしくは7員のヘテロ環である場合は、ヘテロ環のキサンチンへの結合位置としては、窒素原子が挙げられる。また、アミノ基の好ましい置換位置としては、キサンチンとの結合位置から2つ目の位置(β位)が挙げられる。

【0012】環Eにおける6員もしくは7員の炭化水素環および6員もしくは7員のヘテロ環は架橋してもよい。架橋基としては、例えばC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレン鎖(メタン、エタン、プロパン、ブタン等)、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>アルケニレン鎖(エテン、プロペン、ブテン等)等が挙げられ、好ましくはメタン、エタン等が挙げられる。架橋の位置としては、特に限定はないが、例えば、アミノ基が結合する炭素原子およびその炭素原子のβ位等が挙げられる。

【0013】環Eにおける6員もしくは7員の炭化水素環および6員もしくは7員のヘテロ環は、さらに炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。縮合する炭化水素環としては、例えば5～7員の飽和または不飽和の炭化水素環が挙げられ、具体的にはベンゾ、シクロペンタン、シクロヘキサノ、シクロヘプタン、シクロペンテノ、シクロヘキセノ、シクロヘプテノ等が挙げられる。縮合するヘテロ環としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5～7員の飽和または不飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、フラン、チエノ、ピロロ、ピラゾロ、ピリド等が挙げられる。

【0014】「アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル等が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル等が挙げられる。好ましいアルキルとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルが挙げられ、特に好ましくはメチル、エチルが挙げられる。「アルケニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル等が挙げられ、具体的にはビニル、1-プロペニル、2-ブ

ロペニル、3-ペンテニル等が挙げられる。好ましいアルケニルとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニルが挙げられる。ただし、アルケニルが炭素原子以外の原子に結合する場合は、アルケニルは直鎖または分枝鎖のC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルケニルが好ましく、特に好ましくはアリルが挙げられる。「アルキニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル等が挙げられ、具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル等が挙げられる。好ましいアルキニルとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニルが挙げられる。ただし、アルキニルが炭素原子以外の原子に結合する場合は、アルキニルは直鎖または分枝鎖のC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>アルキニルが好ましく、特に好ましくはプロパルギルが挙げられる。「シクロアルキル」としては、例えばC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>のシクロアルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0015】「置換アルキル」、「置換アルケニル」および「置換アルキニル」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、シアノ等が挙げられる。「置換シクロアルキル」における置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、シアノ等が挙げられる。

【0016】「アルコキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ等が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-エチルブトキシ等が挙げられる。好ましいアルコキシとしては、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシが挙げられる。「アルケニルオキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニルオキシ等が挙げられ、具体的にはビニルオキ

シ、1-プロベニルオキシ、2-プロベニルオキシ、3-ベン  
 テニルオキシ等が挙げられる。好ましいアルケニルオキ  
 シとしては、アリルオキシが挙げられる。「アルキニル  
 オキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-。アル  
 キニルオキシが挙げられ、具体的にはエチニルオキシ、  
 1-プロビニルオキシ、2-プロビニルオキシ、3-ブチ  
 ニルオキシ等が挙げられる。好ましいアルキニルオキシ  
 としては、プロパルギルオキシが挙げられる。「アルカ  
 ノイル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-。アル  
 カノイル等が挙げられ、具体的にはホルミル、アセ  
 チル、プロパノイル、ブタノイル等が挙げられる。「ハ  
 ロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、  
 臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。「置換アミノ」  
 における置換基としては、例えばアルキル、アルカノ  
 イル等が挙げられ、これらの置換基が1または2個独立し  
 て置換してもよい。

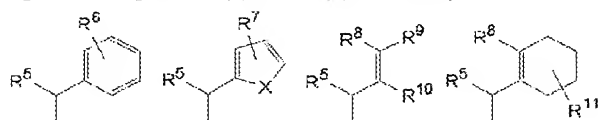
【0017】「アリール」としては、例えばC<sub>6</sub>-。アリー  
 ルが挙げられ、具体的にはフェニル、1-ナフチ  
 ル、2-ナフチル等が挙げられる。「置換アリール」にお  
 ける置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アル  
 キニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、メチレ  
 ンジオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アル  
 カノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいア  
 ミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、  
 カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの  
 置換基が1または複数個独立して置換してもよい。R<sup>3</sup>  
 における好ましい置換基としては、ハロゲン置換されて  
 もよいC<sub>1</sub>-。アルキル、ハロゲン原子、アルコキシ、  
 シアノ、メチレンジオキシ等が挙げられ、さらに好まし  
 くは、C<sub>1</sub>-。アルキル、C<sub>1</sub>-。アルコキシ、塩素原子、  
 臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特に好ましく  
 は、C<sub>1</sub>-。アルキルが挙げられる。R<sup>3</sup>における好ま  
 しい置換基の置換位置としては、2位および/または3  
 位が挙げられ、特に好ましい位置としては、2位が挙げ  
 られる。「置換1-アリールアルキル」における置換基と  
 しては、置換アリールの置換基と同じものが挙げられ  
 る。

【0018】「ヘテロアリール」としては、例えば窒素  
 原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選  
 ばれる1~3個のヘテロ原子を含む5員または6員のヘ  
 テロアリールが挙げられる。そのうち、5員ヘテロア  
 リールの具体例としては、フリル、チエニル、イソキサ  
 ゴリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フ  
 ラザニル等が挙げられる。6員ヘテロアリールの具体例  
 としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリ  
 ダジニル、トリアジニル等が挙げられる。好ましいヘテ  
 ロアリールとしては、フリル、チエニル等が挙げられ  
 る。「置換ヘテロアリール」の置換基としては、例えば  
 アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水  
 酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキ

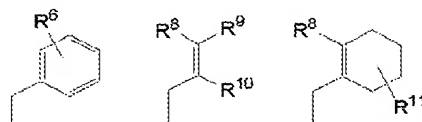
シ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されても  
 よいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シ  
 アノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、こ  
 れらの置換基が1または複数個独立して置換してもよ  
 い。R<sup>3</sup>における好ましい置換基としては、ハロゲン置  
 換されてもよいC<sub>1</sub>-。アルキル、ハロゲン原子、アル  
 コキシ、シアノ、メチレンジオキシ等が挙げられ、さら  
 に好ましくは、C<sub>1</sub>-。アルキル、C<sub>1</sub>-。アルコキ  
 シ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特  
 に好ましくは、C<sub>1</sub>-。アルキルが挙げられる。「置換  
 1-ヘテロアリールアルキル」における置換基としては、  
 置換ヘテロアリールの置換基と同じものが挙げられる。

【0019】「置換2-アルケニル」および「置換1-シク  
 ロアルケニル」における置換基としては、例えばアルキ  
 ル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、  
 アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アル  
 カノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいア  
 ミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、  
 カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの  
 置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ま  
 しい置換基としては、アルキル、ハロゲン原子、アルコ  
 キシ等が挙げられ、特に好ましくは、C<sub>1</sub>-。アルキ  
 ル、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

【0020】R<sup>3</sup>の好ましい例としては、



[式中、X、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>お  
 よびR<sup>11</sup>は、前記と同義である。]が挙げられ、さら  
 に好ましくは、

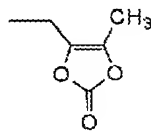


[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、前  
 記と同義である。]が挙げられる。特に好ましくは、C<sub>1</sub>-  
 。アルキル、C<sub>1</sub>-。アルコキシ、塩素原子、臭素  
 原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、  
 3-クロロ-2-ブテニルおよびブテニル等が挙げられる。  
 この中で、R<sup>3</sup>の好ましい例としては、C<sub>1</sub>-。アルキ  
 ル、C<sub>1</sub>-。アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチ  
 ル、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、さらに好まし  
 くは、C<sub>1</sub>-。アルキル等が挙げられ、特に好ましくは、  
 メチル、エチル、塩素原子が挙げられる。好ましい位置  
 としては2位が挙げられる。R<sup>3</sup>の好ましい例として  
 は、メチル、エチル、塩素原子等が挙げられ、R<sup>3</sup>の好  
 ましい例としては、水素原子、メチル、エチル、塩素原  
 子等が挙げられる。

13

【0021】「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明のキサンチン誘導体を再生することができるものが挙げられる。具体的には、例えばキサンチン誘導体のアミノ基： $-\text{NH}_2$  が、 $-\text{NHX}$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Xは、以下の意義を有する。

(1)



10

(2)  $-\text{COR}^{17}$ (3)  $-\text{COO}-\text{CR}^{18}(\text{R}^{19})-\text{OCOR}^{20}$ (4)  $-\text{COOR}^{21}$ 

〔 $\text{R}^{17}$  は水素原子、アルキルまたはアリールを表す。 $\text{R}^{18}$  および  $\text{R}^{19}$  は独立して水素原子またはアルキルを表す。 $\text{R}^{20}$  は水素原子、アルキル、アリールまたはベンジルを表す。 $\text{R}^{21}$  は、アルキルまたはベンジルを表す。〕好ましいXとしては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、 $\text{R}^{18}$  が水素原子であり、 $\text{R}^{19}$  が水素原子、メチルまたはエチルであり、 $\text{R}^{20}$  が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる(J. Med. Chem. 35, 4727(1992), WO 01/40180等)。

【0022】本発明のキサンチン誘導体等は、徐放性製剤とすることも好ましい。その製剤としては、例えば、以下の書籍に記載のものが挙げられ、その記載に従って、製造することができる。

「粒子設計と製剤技術」薬業時報社 川島嘉明編 1993年  
「生物学的利用能」ソフトサイエンス社 永井恒司、園部尚、森下亘通、山崎恒義編 1988年

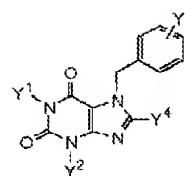
「新・ドラッグデリバリーシステム」シーエムシー社 永井恒司監修 2000年

「CONTROLLED DRUG RELEASE OF ORAL DOSAGE FORMS」ELIS HORWOOD社 JEAN-MAURICE VERGNAUD 1993年

【0023】「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、あるいは酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。また、本発明には、キサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

【0024】本発明のキサンチン誘導体の好ましい例として、下記の化合物が例示できる。下表において用いられているD1～D22は、下表の末尾に記載する各置換基を意味する。

14



No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D1
3	H	CH <sub>3</sub>	2-Br	D1
4	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	D1
5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-I	D1
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-F	D1
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3-F	D1
8	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D1
9	H	CH <sub>3</sub>	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1
10	H	CH <sub>3</sub>	3-Br	D1
11	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl	D1
12	H	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> O	D1
13	H	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D1
14	H	CH <sub>3</sub>	2-CN	D1
15	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D1

【0025】

No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D1
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1
18	H	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	D1
19	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> O	D1
20	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CN	D3
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	D1
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	D1
23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,3-(Cl) <sub>2</sub>	D1
24	H	CH <sub>3</sub>	2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	D1
25	H	CH <sub>3</sub>	2,3-OCH <sub>2</sub> O	D1
26	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D2
27	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D3
28	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D4
29	CH <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CN	D5
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D2

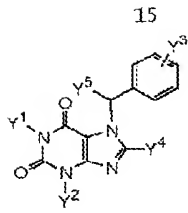
【0026】

50



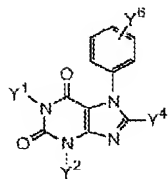
(9)

特開2003-300977



No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>
31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1	CH <sub>3</sub>
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	D1	CH <sub>3</sub>
33	H	CH <sub>3</sub>	3-Br	D1	CH <sub>3</sub>
34	H	CH <sub>3</sub>	H	D1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
35	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CF <sub>3</sub>	D1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Br	D1	CH <sub>3</sub>
37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D1	CH <sub>3</sub>
38	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D1	CH <sub>3</sub>
39	H	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D1	CH <sub>3</sub>
40	cycloC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Br	D6	CH <sub>3</sub>
41	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl	D7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
42	H	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> O	D7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
43	H	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D8	CH <sub>3</sub>
44	H	CH <sub>3</sub>	2-CN	D9	CH <sub>3</sub>
45	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D10	CH <sub>3</sub>

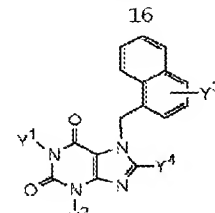
【0027】



No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>
46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1
47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	D1
48	H	CH <sub>3</sub>	3-Cl	D1
49	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> O	D1
50	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D1
51	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D1
52	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D1
53	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	D1
54	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl	D1
55	CH <sub>3</sub> CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Br	D11
56	CH <sub>3</sub> CH(NH <sub>2</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D12
57	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> O	D13
58	H	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D14
59	H	CH <sub>3</sub>	2-CN	D15
60	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D16

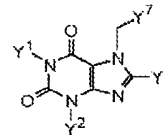
【0028】

10



No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>
61	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1
62	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-Br	D1
63	H	CH <sub>3</sub>	8-I	D1
64	H	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	D1
65	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-CH <sub>3</sub> O	D1
66	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1
67	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-I	D1
68	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-Cl	D17
69	H	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	D18
70	H	CH <sub>3</sub>	6-F	D19
71	H	CH <sub>3</sub>	7-Cl	D20
72	H	CH <sub>3</sub>	8-CF <sub>3</sub> O	D21
73	H	CH <sub>3</sub>	6-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D22
74	H	CH <sub>3</sub>	6-CN	D3
75	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub> O	D5

20 【0029】

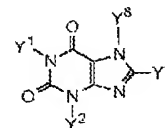


30

No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>7</sup>
76	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	2-チエニル
77	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	3-メチル-2-チエニル
78	H	CH <sub>3</sub>	D1	3-クロロ-4-メチル-2-チエニル
79	H	CH <sub>3</sub>	D1	2-フリル
80	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1	4, 5-ジメチル-2-フリル
81	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	5-プロモ-2-フリル
82	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	3-メチル-2-フリル
83	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	1-メチル-2-ビフリル
84	H	CH <sub>3</sub>	D1	4'-メチル-1, 1'-ビフェニル-2-イル
85	H	CH <sub>3</sub>	D1	4'-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル-2-イル
86	H	CH <sub>3</sub>	D1	2'-メチル-1, 1'-ビフェニル-2-イル
87	H	CH <sub>3</sub>	D1	2'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-2-イル
88	H	CH <sub>3</sub>	D1	1-ヘキシル-2-イル
89	H	CH <sub>3</sub>	D1	1-ヘキシル-2-イル
90	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	3-プロモ-2-チエニル

【0030】

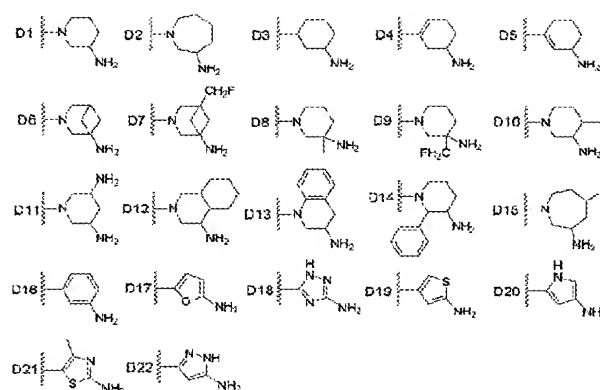
40



No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>8</sup>
91	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	1-(1-ナフチル)エチル
92	H	CH <sub>3</sub>	D1	1-(2-フリル)エチル
93	H	CH <sub>3</sub>	D1	(2, 6-ジメチルクロロヘキス-1-エニ-1-イル)メチル
94	H	CH <sub>3</sub>	D1	(2, 3, 6, 6-テトラメチルクロロヘキス-1-エニ-1-イル)メチル
95	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1	(2, 6, 6-トリメチルクロロヘキス-1-エニ-1-イル)メチル
96	H	CH <sub>3</sub>	D1	2, 3-ジメチル-2-プロピニル
97	H	CH <sub>3</sub>	D1	2-メチル-3-クロロ-2-プロピニル
98	H	CH <sub>3</sub>	D1	3-メチル-2-プロピニル

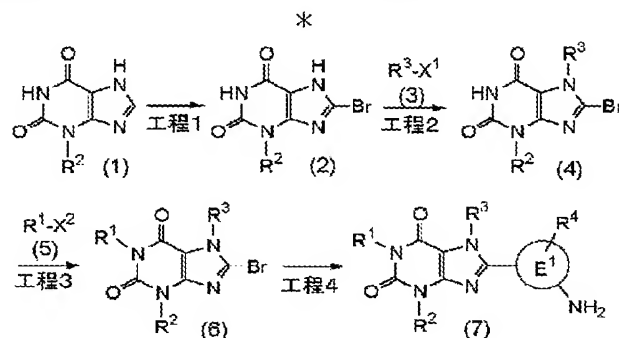
50 【0031】 D1～D22は、以下の各置換基を意味す

る。



【0032】本発明のキサンチン誘導体は、例えば下記の方法によって製造することができる。

#### 製法A



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同義である。環  $E^1$  は、6員もしくは7員の含窒素ヘテロ環を表し、その窒素原子でキサンチン骨格と結合する。該含窒素ヘテロ環はさらに炭化水素環またはヘテロ環と縮環してもよい。 $X^1$  および  $X^2$  は独立して、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたは  $p$ -トルエンスルホニルオキシ等を表す。〕

#### 【0033】1) 工程1

化合物(2)は、不活性溶媒中、添加物の存在または非存在下、化合物(1)を臭素と反応させることで合成することができる(J. Heterocycl. Chem. 37,1033 (2000)、J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。添加物としては、酢酸ナトリウム等が挙げられ、その添加量としては化合物(1)に対して通常1~5当量が挙げられる。臭素の使用量としては、化合物(1)に対して通常1~3当量が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば水、アルコール(エタノール、メタノール、イソプロパノール等)、エーテル(1,4-ジオキサン等)、有機酸(酢酸、プロピオン酸等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約20~約50℃の範囲から選択することができる。

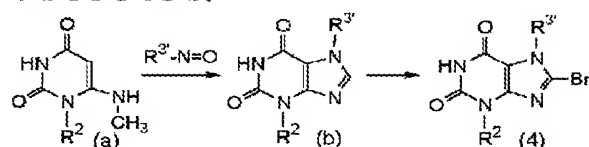
#### 【0034】2) 工程2

＊(環  $E$  が環構成原子として窒素原子を有しており、その窒素原子でキサンチン骨格と結合している場合)

化合物(4)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(2)を化合物(3)と反応させることにより合成することができる(J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。化合物(3)の使用量としては、式(2)の化合物に対して通常1~3当量が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(2)に対して通常1~5当量が挙げられる。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、これらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10~約50℃の範囲から選択することができる。

【0035】 $R^3$  が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールの場合には上記の製造方法ではうまく反応しないことがある。その場合は、例えば化合物(3)の代わりに2位にニトロ基を有する  $R^3$  - $X^1$  を用いて反応し(Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1

979)等)、続いてそのニトロ基を水素原子に変換して (Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999)等)、化合物 (4) を製造することもできる。ここで、好ましいX<sup>1</sup>としては例えば塩素原子が挙げられる。さらに、R<sup>3</sup> が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールである化合物 (4) は以下のようにして製造することもできる。



[式中、R<sup>2</sup> は前記と同義である。R<sup>3</sup> は置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールを表す。] 化合物 (a) と R<sup>3</sup> -N=O を例えば無水酢酸中で反応させることによって化合物 (b) を合成することができる (J. Org. Chem. 37, 4464 (1972) 等)。R<sup>3</sup> -N=O の使用量としては、化合物 (a) に対して通常1~5当量が挙げられる。反応温度としては、約120~約180℃の範囲から選択することができる。続いて、化合物 (b) から、製法Aの工程1に記載された方法と同様にして、R<sup>3</sup> が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリール化合物 (4) を合成することができる。

#### 【0036】3) 工程3

化合物 (6) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (4) を化合物 (5) と反応させることにより合成することができる。化合物 (5) の使用量としては、化合物 (4) に対して通常1~3当量用いる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ (水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、アルコ

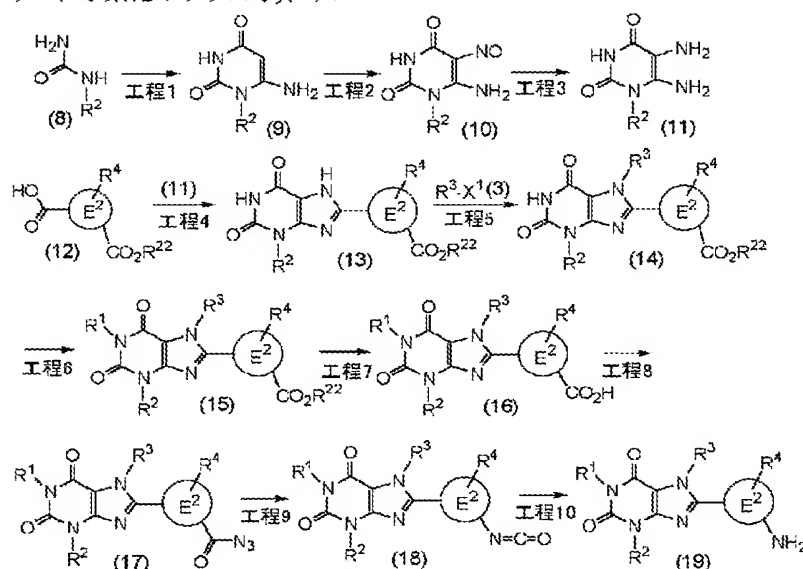
キシアルカリ (ヒドロキシカリウム等) 等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (4) に対し通常1~5当量用いる。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、エーテル (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ケトン (アセトン等)、これらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10~約100℃の範囲から選択することができる。

#### 【0037】4) 工程4

化合物 (7) は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物 (6) を環状2級アミンと反応させることにより合成することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好適にはトリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (6) に対し通常1~5当量が挙げられる。不活性溶媒としては、アルコール (エタノール、メタノール、イソプロパノール等)、エーテル (1,4-ジオキサン等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50~約120℃の範囲から選択することができる。なお、上記製法Aでは、キサンチン誘導体 (1) をブロム化し、R<sup>3</sup> を導入して化合物 (4) を製造する例を示したが、R<sup>3</sup> を導入してからブロム化することもできる。また、R<sup>2</sup> が水素原子である場合は、化合物 (4) の製造において、一般にR<sup>3</sup> が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

#### 【0038】製法B

(環Eが炭素原子でキサンチン骨格と結合している場合)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同義である。環  $E^2$  は、6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表し、その炭素原子でキサンチン骨格と結合する。該炭化水素環および該ヘテロ環はさらに炭化水素環またはヘテロ環と縮環してもよい。 $R^{2*}$  は、アルキル等を表す。]

#### 【0039】1) 工程1

化合物(9)は、例えば無水酢酸中、化合物(8)とシアノ酢酸を反応させ、無水酢酸を除去後、塩基で処理することによって合成することができる(Eur. J. Med. C 10 hem. 25, 653 (1990)等)。シアノ酢酸の使用量としては、化合物(8)に対して通常1~3当量が挙げられる。反応温度としては、約50~約100°Cの範囲から選択することができる。無水酢酸の除去は、通常、減圧下、加熱して留去することによって行われる。塩基としては、例えば水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられる。水酸化アルカリは、通常10%~30%濃度の水溶液として用いられ、その水溶液を無水酢酸に対し体積比で1~1.5倍使用することができる。塩基で処理する際の反応温度としては、例えば約0~約40°C 20 の範囲から選択することができる。

#### 2) 工程2

化合物(10)は、例えば酢酸水溶液中、化合物(9)と亜硝酸ナトリウムを反応させることによって合成することができる(Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990)等)。亜硝酸ナトリウムの使用量としては、化合物(9)に対して通常1~2当量が挙げられる。水/酢酸の体積比は、通常5~20の範囲から選択することができる。反応温度としては、約5~約30°Cの範囲から選択することができる。

#### 3) 工程3

化合物(11)は、例えばアンモニア水中、化合物(10)とヒドロサルファイトナトリウムを反応させることによって合成することができる(Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990)等)。ヒドロサルファイトナトリウムは、化合物(10)に対して通常3~5当量が用いられる。アンモニア水は、通常10%~30%濃度の溶液として用いられる。反応温度としては、約20~約60°Cの範囲から選択することができる。

#### 【0040】4) 工程4

化合物(13)は、例えば下記ステップ1およびステップ2からなる2段階の反応によって合成することができる。

##### ステップ1

不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下、化合物(11)と化合物(12)を縮合させる。縮合剤としては、例えば、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に記載されているものなどが挙げられ、具体的には、リン酸エステル類(シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等)、カルボジイミ

ド類(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等)、2,2'-ジビリジルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、リンハライド類( $N$ 、 $N'$ -ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等)、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、2-ハロ-1-低級アルキルビリジニウムハライド類(2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨード等)等が挙げられる。塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば $N$ -メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、ピコリン等の有機塩基等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばエーテル(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、非プロトン性溶媒( $N$ 、 $N'$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-70~約80°Cの範囲から選択することができる。

##### 【0041】ステップ2

不活性溶媒中、無機酸、有機酸、または塩基の存在下、ステップ1で合成された化合物から化合物(13)へと変換する。無機酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸等の鉱酸等が挙げられ、水溶液として用いることもできる。有機酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸等が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、水溶液として用いることもできる。不活性溶媒としては、エーテル(1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、アルコール(エタノール、メタノール、イソプロパノール等)等が挙げられ、有機酸を不活性溶媒として用いることもできる。反応温度としては、約30~約100°C 40 の範囲から選択することができる。ステップ2において、化合物(13)の $R^{2*}$ が脱離した化合物が生成した場合は、"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., p. 966-972, 1989に記載された方法等を用いて、エステル化し、化合物(13)を合成することができる。

##### 【0042】5) 工程5

化合物(14)は、化合物(13)から、製法Aの工程2に記載された方法と同様にして合成することができる。また、製法Aの工程2と同様に、 $R^3$ が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリール

の場合には工程5の製造方法ではうまく反応しないことがある。その場合は、例えば化合物(3)の代わりに2位にニトロ基を有する $R^3-X^1$ を用いて反応し(Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1979)等)、続いてそのニトロ基を水素原子に変換して(Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999)等)、化合物(14)を製造することもできる。ここで、好ましい $X^1$ としては例えば塩素原子が挙げられる。

#### 6) 工程6

化合物(15)は、化合物(14)から、製法Aの工程3に記載された方法と同様にして合成することができる。

#### 7) 工程7

化合物(16)は、塩基存在下、不活性溶媒中、化合物(15)を加水分解することによって合成することができる。塩基としては、水酸化アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)等が挙げられ、通常、その水溶液として使用することができる。不活性溶媒としては、例えばアルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約50~約120°Cの範囲から選択される。

#### 【0043】8) 工程8

化合物(17)は、例えば不活性溶媒中、化合物(16)のカルボキシル基を活性化し、アジ化ナトリウムと反応させることにより合成することができる(J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。カルボキシル基を活性化する方法としては、通常用いられるものが使用可能であり、例えば、“Comprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., p. 963-976, 1989に記載された方法に従って実施することができる。その際に使用されるカルボキシル基の活性化剤の具体例としては、例えばクロロギ酸アルキル(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸n-ブチル等)、塩化ピバロイル、塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル等が挙げられ、好ましくは、クロロギ酸アルキル等が挙げられる。クロロギ酸アルキルを用いるカルボキシル基の活性化方法についてさらに説明すると、クロロギ酸アルキルの使用量としては、例えば化合物(16)に対して1.0~1.5当量の範囲が挙げられる。その際使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エチルイソプロピルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好ましい塩基としてはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。塩基の使用量としては、例えば化合物(16)に対して1~3当量の範囲が挙げられる。反応溶媒としては、例えばエーテル(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、ケトン(アセトン等)、ハロゲン化炭化水素(塩化メ

チレン等)等が挙げられ、好ましくは、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。反応温度としては、約-20~約30°Cの範囲が挙げられる。化合物(16)のカルボキシル基を活性化後、加えるアジ化ナトリウムの使用量としては、例えば化合物(16)に対して1.0~2.0当量の範囲が挙げられる。アジ化ナトリウムの水溶液を使用することもできる。反応温度としては、約10~約30°Cの範囲が挙げられる。

#### 【0044】9) 工程9

化合物(18)は、不活性溶媒中、化合物(17)を加熱することによって合成することができる(J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。不活性溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)等が挙げられる。反応温度としては、約50~約150°Cの範囲から選択することができる。

#### 10) 工程10

化合物(19)は、不活性溶媒中、化合物(18)を加熱することによって合成することができる(J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。不活性溶媒としては、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応温度としては、約80~約120°Cの範囲から選択することができる。

【0045】以上の反応において、必要に応じて官能基を保護することができる。保護基としては、公知の保護基(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, A Wiley-Interscience Publication(1981))等が使用できる。これらの保護基の導入および脱保護は、公知の方法に従って実施できる。プロドラッグは、常法に従って製造することができる。上記の製造方法に従って、キサンチン誘導体およびそのプロドラッグを製造した場合、ジアステレオマー混合物として得られることがある。その場合には、キサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはその製造中間体において、適当な精製方法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法によって各ジアステレオマーを分離、精製することができる。キサンチン誘導体およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸、例えば塩酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などと混合することで、塩にすることができる。また、本発明のキサンチン誘導体およびそのプロドラッグが不整炭素または不整中心を有している場合は、適当な光学分割法、例えば酒石酸等の光学活性な酸と付加塩を形成させた後、分別再結晶することにより光学活性な化合物として得ることもできる。

【0046】本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や慢性関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器の拒絶反応抑制、

肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用であることが予期される。

【0047】本発明のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。用量は、年齢、体重等の患者の状態、症状、投与経路により変化するが、通常は成人（体重50kg）に対して、本発明のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を、0.1～1000mg/日、好ましくは1～300mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。また、本発明のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

#### 【0048】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。実施例におけるHPLC保持時間測定のためのHPLCの分析条件は以下のとおりである。

カラム：Puresil C18（登録商標：Waters社製）

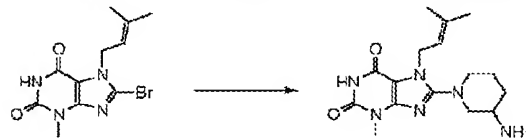
検出波長（UV）：254 nm

流速：1.0 ml/min

移動相：アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸水溶液  
= 10/90～80/20（30 min間グラジエント）

#### 【0049】実施例1

8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン



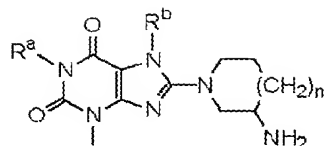
参考例7で得られた8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン（415 mg）、3-アミノピペリジン・2塩酸塩（344 mg）、およびトリエチルアミン（552  $\mu$ l）のエタノール（8 ml）溶液を80℃で、30時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、水（100 ml）に注ぎ、酢酸エチル（100 ml）にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：クロロホルム/メタノール= 20/1から5/1）で精製し、目的物（141 mg）を白色固体として得た。

HPLC保持時間：11.46 min.

$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  ppm 5.33-5.30（m, 1H），4.74-4.61（m, 2H），3.58-3.50（m, 1H），3.39-3.32（m, 1H），3.29（s, 3H），3.28-3.18（m, 1H），3.10-3.05（m, 1H），2.96-2.87（m, 1H），2.04-1.95（m, 1H），1.90-1.83（m, 1H），1.73（s, 3H），1.68（s, 3H），1.71-1.49（m, 2H）。

MS（FAB+）333（ $M^+$ +1, 8%）；HRMS（FAB+）calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_4$ , 333.2038, found 333.2039.

【0050】実施例1と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例2～14の化合物を合成した。なお、実施例4の化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。



実施例番号	R <sup>a</sup>	n	R <sup>b</sup>	原料参考例番号
実施例2	H	1	ベンジル	参考例2
実施例3	H	1	2-メチルベンジル	参考例3
実施例4	H	2	2-メチルベンジル	参考例3
実施例5	H	1	3-メチルベンジル	参考例4
実施例6	H	1	2-フルオロベンジル	参考例5
実施例7	H	1	3-フルオロベンジル	参考例6
実施例8	エチル	1	3-メチル-2-ブテニル	参考例12
実施例9	H	1	2-クロロベンジル	参考例8
実施例10	H	1	2-シアノベンジル	参考例9
実施例11	H	2	3-メチル-2-ブテニル	参考例7
実施例12	H	1	2-トリフルオロメチルベンジル	参考例10
実施例13	H	1	2-プロモベンジル	参考例11
実施例14	H	2	2-クロロベンジル	参考例8

## 【0051】実施例2

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.42-7.20 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H).

MS (FAB+) 355(M<sup>+</sup>+1, 64%); HRMS (FAB+) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> 355.1882, found 355.1887.

## 実施例3

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 7.21-7.09 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (m, 1H).

## 実施例4

HPLC保持時間: 13.11 min.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 10.86 (s, 1H), 7.28-7.06 (m, 3H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.38-5.37 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 3H), 1.38-1.27 (m, 1H).

## 実施例5

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: ppm 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 16.1 and 18.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.13 (m, 1H).

## 【0052】実施例6

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.24 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 5.40 (dd, J = 16.0 and 22.0 Hz, 2H), 3.

50 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).

## 実施例7

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.27 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 5.32 (dd, J = 16.0 and 17.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

## 実施例8

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 5.36-5.33 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65-3.43 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 361(M<sup>+</sup>+1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> 361.2351, found 361.2379.

## 実施例9

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 7.41-7.39 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.45 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 1H).

## 【0053】実施例10

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 10.97 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 1.0 and 7.7 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 1H), 1.9

3-1.92 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H).

#### 実施例 1 1

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 5.26-5.23 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H).

#### 実施例 1 2

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.72-7.70 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.55 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 5.50 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H).

#### 実施例 1 3

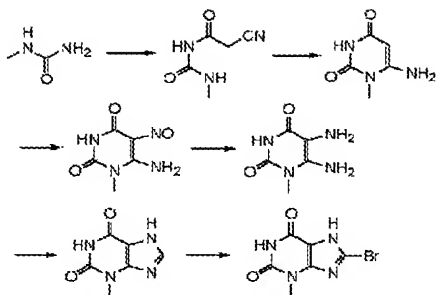
$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.60-7.58 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.41 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 17.1$  Hz, 2, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75-1.46 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H).

#### 実施例 1 4

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.43-7.38 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.53 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 1.89-1.28 (m, 6H).

#### 【0055】参考例 1

8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン



(1) 2-シアノ-N-[(メチルアミノ)カルボニル]アセトアミド

N-メチル尿素 (148.16 g) 及びシアノ酢酸 (184.80 g) の無水酢酸溶液 (500 ml) を 70°C で 3 時間撹拌した。室温に冷却し、終夜放置した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、白色固体の目的物 (197.46 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 10.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.69 (m, 3H).

MS (EI+) 141( $M^+$ , 62%).

(2) 6-アミノ-1-メチルウラシル

N-メチルシアノアセチル尿素 (197.46 g) の 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (1400 ml) を 70°C で 2 時間撹拌した。室温に冷却し、濃塩酸を加えて液性を pH 6.0 に調整した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、白色固体の目的物 (92.43 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 10.32 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).

MS (EI+) 141( $M^+$ , 100%).

(3) 6-アミノ-1-メチル-5-ニトロソウラシル

-5°C 下、6-アミノ-1-メチルウラシル (92.02 g) 及び酢酸 (120 ml) を水 (1500 ml) に懸濁させ、亜硝酸ナトリウム (49.48 g) の水溶液 (100 ml) を滴下して 1 時間撹拌した。その後徐々に室温に昇温し、4 時間撹拌した。再び 0°C に冷却して 1 時間撹拌した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、水を含んだ赤紫色の粗生成物 (168.64 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 12.91 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

MS (EI+) 170( $M^+$ , 100%).

【0055】(4) 5,6-ジアミノ-1-メチルウラシル

(3) で得られた粗生成物の 6-アミノ-1-メチル-5-ニトロソウラシル (168.64 g) を 28% アンモニア水 (1000 ml) に懸濁させ、亜ジチオン酸ナトリウム (390 g) を室温 2 時間かけて徐々に加えた。50°C で 1 時間撹拌し、その後室温で終夜撹拌した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥して白色固体の目的物 (105.41 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 10.54 (br, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

MS (EI+) 156( $M^+$ , 100%).

(5) 3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

5,6-ジアミノ-1-メチルウラシル (105.41 g) 及びオルトギ酸トリエチル (500 ml) のジメチルホルムアミド (500 ml) 溶液に、濃塩酸 (4 ml) を加えて 120°C で 2 時間撹拌した。析出した固体を濾取し、ジメチルホルムアミド (300 ml) 続いてジエチルエーテル (300 ml) で洗浄した。減圧乾燥して白色固体の目的物 (83.00 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 13.50 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.37 (s, 3H).

MS (EI+) 166( $M^+$ , 100%).

(6) 8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

窒素雰囲気下、3-メチルキサンチン (16.61 g) 及び酢酸ナトリウム (16.41 g) の酢酸溶液 (300 ml) に、室温で臭素 (6.15 ml) を滴下して 65°C で 3 時間撹拌した。10°C に冷却した後、水 (200 ml) を加えて 30 分間撹拌し



た。析出した固体を濾取して、酢酸-水(1:1, 100 ml)、つづいてジエチルエーテル(200 ml)で洗浄した。減圧乾燥後、白色固体の目的物(17.12 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 14.31 (br, 1H), 11.21 (s, 1H), 3.32 (s, 3H).

MS (EI+) 244( $M^+$ , 100%).

#### 【0056】参考例2

#### 7-ベンジル-8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

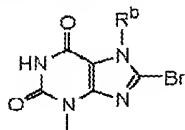


25°C下、参考例1で得られた8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン(3.13 g)、ベンジルクロライド(1.46 ml)、炭酸カリウム(1.76 g)、ジメチルホルムアミド(80 ml)の混合物を22時間攪拌した。反応混合物を、飽和食塩水(300 ml)に移し、酢酸エチル(200 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムおよびエーテルから再結晶し、目的物(333 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

MS (FAB+) 335( $M^+$ +1, 6%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$  335.0143, found 335.0155.

【0057】参考例2と同様の方法で、参考例3～参考例11の化合物を合成した。



参考例番号

$\text{R}^b$

参考例3	2-メチルベンジル
参考例4	3-メチルベンジル
参考例5	2-フルオロベンジル
参考例6	3-フルオロベンジル
参考例7	3-メチル-2-ブテニル
参考例8	2-クロロベンジル
参考例9	2-シアノベンジル
参考例10	2-トリフルオロメチルベンジル
参考例11	2-プロモベンジル

#### 【0058】参考例3

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.31 (s, 1H), 7.31-7.06 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

#### 参考例4

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19-7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.33

(s, 3H), 2.29 (s, 3H).

#### 参考例5

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

#### 参考例6

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : ppm 11.36 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

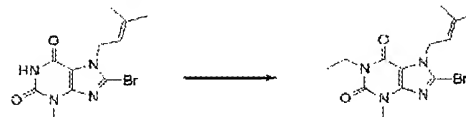
#### 10 参考例7

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 7.98 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

MS (FAB+) 313( $M^+$ +1, 15%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$  313.0300, found 313.0297.

#### 【0059】参考例12

#### 8-ブロモ-1-エチル-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン



5°C下、参考例7で得られた8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブテニル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン(800 mg)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に対し、水素化ナトリウム(153 mg, 60%油性)を加え、15分間攪拌した。ヨウ化エチル(306  $\mu\text{l}$ )を加え、25°C下、1時間攪拌した。反応溶液を、飽和食塩水(200 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、50°C下、減圧乾燥し、目的物(493 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 5.31-5.27 (m, 1H), 4.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.07 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

MS (FAB+) 341( $M^+$ +1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$  341.0613, found 341.0604.

#### 【0060】試験例

#### 40 ウシ血漿中DPP-IVに対する阻害作用の測定方法

DPP-IV酵素を含むウシ血漿をアッセイバッファー(25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9)にて希釈し、50 $\mu\text{l}$ をマイクロアッセイプレートに添加する。化合物溶液1 $\mu\text{l}$ を添加、混合し、室温にてインキュベートした。基質(Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所)をアッセイバッファーにて0.2mMに希釈し50 $\mu\text{l}$ を添加、攪拌し、室温にてインキュベーションした後、25%酢酸水溶液100 $\mu\text{l}$ を添加して反応を停止させた。蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。基

質溶液添加前にあらかじめ25%酢酸水溶液を添加して反応を停止させたバックグラウンドウェルと化合物を添加しないコントロールウェルの蛍光強度の差を100%とし、化合物添加ウェルの蛍光強度を内挿し、化合物添加時の残存酵素活性を相対値として算出した。複数濃度の化合物添加時の相対残存酵素活性値から、酵素活性を50%阻害する化合物濃度をIC<sub>50</sub>値として算出した。実施例2および4の化合物、並びに比較化合物としてWO 02/02560の実施例61の化合物を、本試験に供した。その結果を表1に示す。

【表1】

\*

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例2の化合物	75
実施例4の化合物	21
比較化合物	900

【0061】

【発明の効果】本発明によって、DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

10

\*

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターマコード (参考)

A 6 1 P

3/04

A 6 1 P

3/04

3/10

3/10

13/08

13/08

19/02

19/02

29/00

1 0 1

29/00

1 0 1

31/18

31/18

35/04

35/04

37/00

37/00

37/06

37/06

41/00

41/00

43/00

1 0 1

43/00

1 0 1

1 1 1

1 1 1

1 2 3

1 2 3

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	ID Code(s)	FI	Theme Code (Ref)
C 07 D	473/06	C 07 D	473/06
A 61 K	31/522	A 61 K	31/522
A 61 P	1/02	A 61 P	1/02
	1/04		1/04
	1/14		1/14

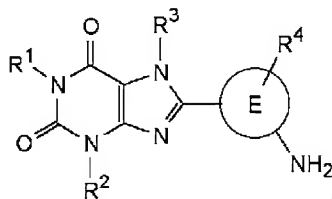
Request for Examination: Not filed. Number of Claims: 18 OL (Total of 18 pages) Continued on last page

(21) Application No.:	2002-108377 (P2002-108377)	(71) Applicant:	000183370 Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd. 2-2-8 Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu
(22) Filing Date:	April 10, 2002 (2002.4.10)	(72) Inventor:	Hiroyuki Nakahira c/o Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd. 3-1-98 Kasugadenaka, Konohana-ku, Osaka- shi
		(74) Agent:	100121588 Yutaka Isobe
		F Term (Ref)	4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA67 ZA68 ZA70 ZA81 ZA96 ZA97 ZB02 ZB08 ZB15 ZB21 ZC20 ZC35 ZC41 ZC55

**(54) [Title of the Invention] Xanthine Derivatives****(57) [Abstract]**

[Object] To provide safer, less toxic compounds having high DPP-IV-inhibiting activity.

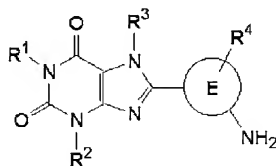
[Means] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.



(Where Ring E is a 6- or 7-membered hydrocarbon ring or a 6- or 7-membered heterocycle, or the like. R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, or the like. R<sup>3</sup> is an optionally substituted aryl, optionally substituted 1-arylalkyl, or the like. R<sup>4</sup> may be present in a number of one or two, each independently a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, or the like.)

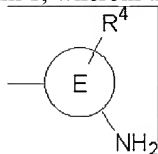
## [Claims]

[Claim 1] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

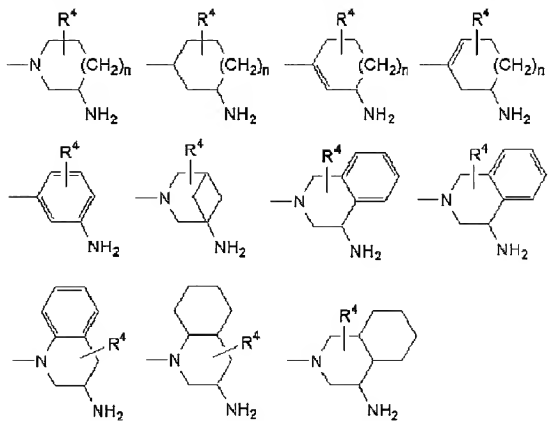


(Where Ring E is a 6- or 7-membered hydrocarbon ring or a 6- or 7-membered heterocycle. Here, the hydrocarbon ring and heterocycle may be cross linked, or may be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle. R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, or optionally substituted cycloalkyl. R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl. R<sup>3</sup> is an optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted 1-arylalkyl, optionally substituted 1-heteroarylalkyl, optionally substituted 2-alkenyl, or optionally substituted 1-(1-cycloalkenyl)alkyl. R<sup>4</sup> may be present in a number of one or two, each independently a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted amino, or optionally substituted aryl.)

[Claim 2] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein the group represented by



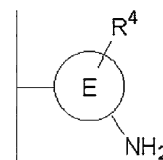
is a group represented by any of the following formulas.



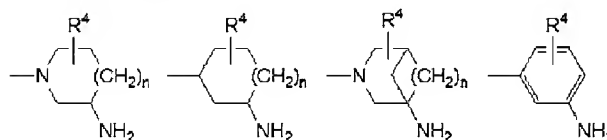
(Where R<sup>4</sup> is the same as in Claim 1, and n is 1 or 2.)

[Claim 3] Xanthine derivatives represented by the following

formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein the group represented by



is a group represented by any of the following formulas



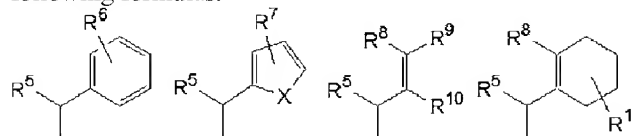
(Where R<sup>4</sup> is the same as in Claim 1, and n is 1 or 2.)

[Claim 4] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein the Ring E is a piperidine, azepane, cyclohexane, cycloheptane, or benzene.

[Claim 5] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 4, wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl, or C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkynyl.

[Claim 6] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 5, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> allyl, or propargyl.

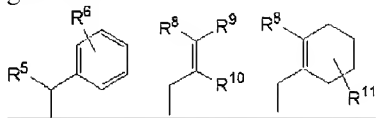
[Claim 7] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 6, wherein R<sup>3</sup> is a group of any of the following formulas.



(Where X is -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, or -N(R<sup>12</sup>)-. R<sup>5</sup> is a hydrogen atom or C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl. R<sup>6</sup> may be present in a number of 1 or 2 in position 2 and/or 3, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl, halogen atom, C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy, cyano, or methylenedioxy. R<sup>7</sup> may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl, halogen atom, C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy, or cyano. R<sup>8</sup> is a methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom. R<sup>9</sup> is a hydrogen atom, methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom. R<sup>10</sup> is a hydrogen atom, methyl or ethyl. R<sup>11</sup>, which may be present in a number of 1 or 2, is a hydrogen atom or C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl. R<sup>12</sup> is a hydrogen atom or C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl.)

[Claim 8] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of

Claims 1 through 6, wherein  $R^3$  is any of the groups represented by the following formulas.



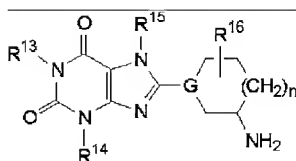
(Where  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , and  $R^{11}$  are the same as in Claim 7.)

[Claim 9] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 6, wherein  $R^3$  is a prenyl, 3-chloro-2-butenyl, or benzyl substituted in position 2 with a  $C_1$  to  $C_3$  alkyl,  $C_1$  to  $C_3$  alkoxy, cyano, trifluoromethyl, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom.

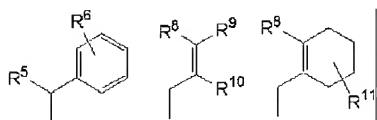
[Claim 10] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 9, wherein the atom to which the amino group is bonded is the  $sp^3$  carbon atom, and  $R^4$  is a methyl or ethyl bonded to the carbon atom.

[Claim 11] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 9, wherein  $R^4$  is a hydrogen atom.

[Claim 12] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof represented by the following formula.



(Wherein  $R^{13}$  is a hydrogen atom,  $C_1$  to  $C_6$  alkyl,  $C_3$  to  $C_6$  alkenyl, or  $C_3$  to  $C_6$  alkynyl.  $R^{14}$  is a hydrogen atom,  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, allyl, or propargyl.  $R^{15}$  is any group represented by the following formula.



(where  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , and  $R^{11}$  are the same as in Claim 7.)  $R^{16}$  may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom or  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, or may be methylene or ethylene bonded to a carbon atom forming the ring including G. The symbol n is 1 or 2. G is a nitrogen atom or methine.)

[Claim 13] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 12, where G is a nitrogen atom.

[Claim 14] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 12 or 13, wherein n is 1.

[Claim 15] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 12 through 14, wherein  $R^{16}$  is a methyl or ethyl bonded to a carbon atom to which the amino group is bonded.

[Claim 16] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 12 through 14, wherein  $R^{14}$  is a hydrogen atom.

[Claim 17] Pharmaceuticals comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 16.

[Claim 18] Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 16.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

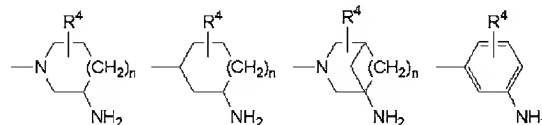
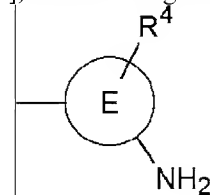
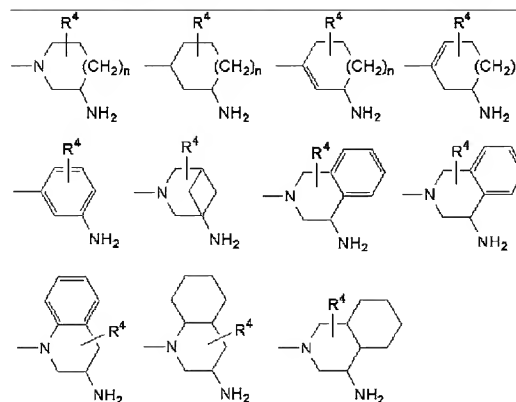
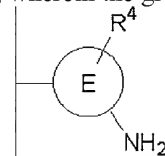
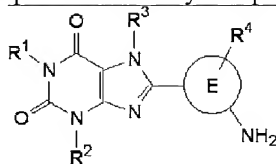
[Technical Field to Which the Invention Belongs]

The present invention relates to novel xanthine derivatives that are useful as pharmaceuticals, and in particular to novel xanthine derivatives that are effective as dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors.

[0002]

[Prior Art]

DPP-IV, a serine protease occurring widely throughout the body, is a type of dipeptidyl aminopeptidase that cleaves N-terminal dipeptides through hydrolysis, and is also known as prolyl endopeptidase because of its particularly potent action on peptides in which the second amino acid from the N terminal is proline. Various biologically derived peptides involved in the endocrine system, neuroendocrine system, and immune functions are known substrates of DPP-IV. A number of physiologically active peptides serve as substrates of DPP-IV, such as the pancreatic polypeptide family, including pancreatic polypeptides (PP) and neuropeptide Y (NPY), and the glucagon/VIP family, including vasoactive intestinal polypeptides (VIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptides (GIP) and growth hormone-releasing factors (GRF), as well as the chemokine family, and they are known to undergo the effects of activation/inactivation, metabolic stimulation, and the like (J. Langner and S. Ansorge, Ed., "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease 2," Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 477). DPP-IV cleaves two amino acids (His-Ala) from the N-terminal of GLP-1. Although the cleaved peptide binds weakly to GLP-1 receptors, it is known to act as an antagonist, with no action in activating the receptors (L.B. Knudsen, et al, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, pp. 429-435 (1996)). GLP-1 is known to be metabolized very rapidly in blood by DPP-IV, and the inhibition of DPP-IV is expected to result in higher concentrations of active GLP-1 in blood (T.J. Kieffe, et al, Endocrinology, Vol. 136, pp. 3585-3596 (1995)). GLP-1 is a peptide that is intestinally secreted as a result of sugar intake, and is a major factor involved in glucose-

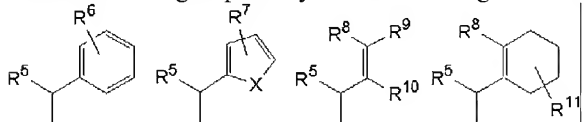


[0008] [5] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of

[1] through [4], wherein  $R^1$  is a hydrogen atom,  $C_1$  to  $C_6$  alkyl,  $C_3$  to  $C_6$  alkenyl, or  $C_3$  to  $C_6$  alkynyl.

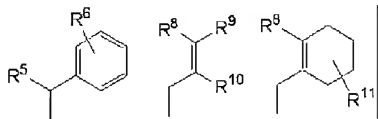
[6] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [5], wherein  $R^2$  is a hydrogen atom,  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, allyl, or propargyl.

[7] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [6], wherein  $R^3$  is a group of any of the following formulas.



(Where X is -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, or -N(R<sup>12</sup>)-.  $R^5$  is a hydrogen atom or  $C_1$  to  $C_3$  alkyl.  $R^6$  may be present in a number of 1 or 2 in position 2 and/or 3, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, halogen atom,  $C_1$  to  $C_3$  alkoxy, cyano, or methylenedioxy.  $R^7$  may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, halogen atom,  $C_1$  to  $C_3$  alkoxy, or cyano.  $R^8$  is a methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom.  $R^9$  is a hydrogen atom, methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom.  $R^{10}$  is a hydrogen atom, methyl or ethyl.  $R^{11}$ , which may be present in a number of 1 or 2, is a hydrogen atom or  $C_1$  to  $C_3$  alkyl.  $R^{12}$  is a hydrogen atom or  $C_1$  to  $C_3$  alkyl.)

[8] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [6], wherein  $R^3$  is any of the groups represented by the following formulas.



(Where  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , and  $R^{11}$  are the same as above.)

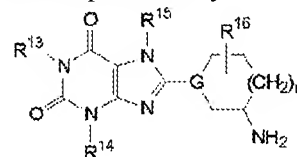
[0009] [9] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [6], wherein  $R^3$  is a prenyl, 3-chloro-2-butenyl, or benzyl substituted in position 2 with a  $C_1$  to  $C_3$  alkyl,  $C_1$  to  $C_3$  alkoxy, cyano, trifluoromethyl, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom.

[10] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [9], wherein the atom to which the amino group is bonded is the  $sp^3$  carbon atom, and  $R^4$  is a methyl or ethyl bonded to the carbon atom.

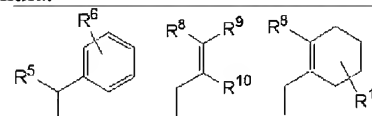
[11] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [9],

wherein  $R^4$  is a hydrogen atom.

[12] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof represented by the following formula.



(Wherein  $R^{13}$  is a hydrogen atom,  $C_1$  to  $C_6$  alkyl,  $C_3$  to  $C_6$  alkenyl, or  $C_3$  to  $C_6$  alkynyl.  $R^{14}$  is a hydrogen atom,  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, allyl, or propargyl.  $R^{15}$  is any group represented by the following formula.



(where  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , and  $R^{11}$  are the same as above).  $R^{16}$  may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom or  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, or may be methylene or ethylene bonded to a carbon atom forming the ring including G. The symbol n is 1 or 2. G is a nitrogen atom or methine.)

[13] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [12], where G is a nitrogen atom.

[14] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [12] or [13], wherein n is 1.

[15] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [12] through [14], wherein  $R^{16}$  is a methyl or ethyl bonded to a carbon atom to which the amino group is bonded.

[16] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [12] through [14], wherein  $R^{14}$  is a hydrogen atom.

[17] Pharmaceuticals comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [16].

[18] Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [16].

[0010] Examples of "6- or 7-member hydrocarbon rings" include saturated or unsaturated 6- or 7-member hydrocarbon rings. Specific examples of saturated 6- or 7-member hydrocarbon rings include cyclohexane and cycloheptane. Specific examples of unsaturated 6- or 7-member hydrocarbon rings include cyclohexene, cycloheptene, cyclohexadiene, cycloheptadiene, and benzene. Position 3 is the preferred.

substitution position for amino groups in 6- or 7-member hydrocarbon rings.

[0011] Examples of “6- or 7-member heterocycles” include 6- or 7-member heterocycles including 1 to 3 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. Specific examples include piperidine, azepane, piperazine, morpholine, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyran, triazine, thiadiazine, and dithiazine. Examples of preferred 6- or 7-member heterocycles include saturated 6- or 7-member heterocycles, and more preferably nitrogenous saturated 6- or 7-member heterocycles, among which piperidine, azepane, and the like are especially desirable. The xanthine binding site of 6- or 7-member heterocycles may be a nitrogen atom. The preferred substitution site for the amino group is the 2nd position ( $\beta$  position) from the xanthine binding site.

[0012] The 6- or 7-membered hydrocarbon ring or 6- or 7-membered heterocycle of Ring E may be cross linked. Examples of cross link groups include  $C_1$  to  $C_4$  alkylene chains (such as methano, ethano, propane, or butano),  $C_2$  to  $C_4$  alkenyl chains (such as etheno, propeno, or buteno), and preferably methano, ethano, or the like. Examples of cross linking position include, but are not limited to, the carbon atom to which the amino group is bonded and the  $\beta$  position of other carbon atoms.

[0013] The 6- or 7-membered hydrocarbon ring or 6- or 7-membered heterocycle of Ring E may also be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle. Examples of the hydrocarbon rings that may be fused include 5- to 7-member saturated or unsaturated hydrocarbon rings, specifically, benzene, cyclopentano, cyclohexano, cycloheptano, cyclopenteno, cyclohexeno, and cyclohepteno. Examples of heterocycles that may be fused include 5- to 7-member saturated or unsaturated heterocycles including 1 to 3 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur atoms, specifically, furan, theno, pyrrolo, pyrazolo, and pyrido.

[0014] Examples of “alkyls” include linear or branched  $C_1$  to  $C_6$  alkyls, specifically, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylbutyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, and 1-ethylbutyl. Preferable examples include linear or branched  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, especially methyl and ethyl. Examples of “alkenyls” include  $C_2$  to  $C_6$  alkenyls, specifically vinyl, 1-

propenyl, 2-propenyl, and 3-pentenyl. Preferred examples include linear or branched  $C_2$  to  $C_3$  alkenyls. However, when alkenyls are bonded to atoms other than carbon atoms, linear or branched  $C_3$  to  $C_6$  alkenyls are preferred, especially allyl. Examples of “alkynyls” include linear or branched  $C_2$  to  $C_6$  alkynyls, specifically, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, and 3-butynyl. Examples of preferred alkynyls include linear or branched  $C_2$  to  $C_3$  alkynyls. However, when alkynyls are bonded to atoms other than carbon atoms, linear or branched  $C_3$  to  $C_6$  alkynyls are preferred, especially propargyl. Examples of “cycloalkyls” include  $C_3$  to  $C_8$  cycloalkyls, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

[0015] Examples of substituents for the “substituted alkyls,” “substituted alkenyls,” and “substituted alkynyls” include one or more halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy-carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents include halogen atoms, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, alkoxy-carbonyls, and cyano groups. Examples of substituents for “substituted cycloalkyls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy-carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents include halogen atoms, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, alkoxy-carbonyls, and cyano groups.

[0016] Examples of “alkoxy groups” include linear or branched  $C_1$  to  $C_6$  alkoxy groups, specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 1-methylpropoxy, 2-methylpropoxy, pentoxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 1-ethylpropoxy, hexoxy, 1-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, and 1-ethylbutoxy. Examples of preferred alkoxy groups include linear or branched  $C_1$  to  $C_3$  alkoxy groups. Examples of “alkenyloxy groups” include linear or branched  $C_2$  to  $C_6$  alkenyloxy groups, specifically, vinyloxy, 1-propenyloxy,



2-propenyloxy, and 3-pentenyloxy. Allyloxy is a preferred example of alkenyloxy. Examples of “alkynyloxy groups” include linear or branched C<sub>2</sub> to C<sub>6</sub> alkynyloxy groups, specifically, ethynyloxy, 1-propynyloxy, 2-propynyloxy, and 3-butyloxy. Propargyloxy is a preferred example of an alkynyloxy. Examples of “alkanoyls” include linear or branched C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkanoyls, specifically, formyl, acetyl, propanoyl, and butanoyl. Examples of “halogen atoms” include fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms. Examples of substituents for “substituted amino” include alkyls and alkanoyls, of which 1 or 2 may be independently substituted.

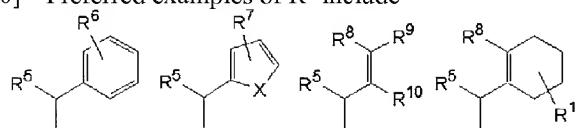
[0017] Examples of “aryls” include C<sub>6</sub> to C<sub>10</sub> aryls, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl. Examples of substituents for “substituted aryls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, methylenedioxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy-carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents for R<sup>3</sup> include optionally halogen-substituted C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyls, halogen atoms, alkoxy groups, cyano groups, and methyleneoxy groups, and even more preferable examples include C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyls C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy groups, chlorine, bromine, and iodine, especially C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyls. Position 2 and/or 3 are preferred as substitution sites for R<sup>3</sup>, especially position 2. Examples of substituents for “substituted 1-arylalkyls” include the same as those for substituted aryls.

[0018] Examples of “heteroaryls” include 5- or 6-member heteroaryls including 1 to 3 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur. Specific examples of 5-member heteroaryls include furyl, thienyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, and furazanyl. Specific examples of 6-member heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, and triazinyl. Preferred examples include heteroaryls include furyl and thienyl. Examples of substituents for “substituted heteroaryls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy-carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Preferred examples of substituents for R<sup>3</sup>

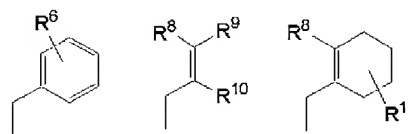
include optionally halogen-substituted C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyls, halogen atoms, alkoxy groups, cyano groups, and methyleneoxy groups, and even more preferable examples include C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyls C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy groups, chlorine, bromine, and iodine, especially C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyls. Examples of substituents for “substituted 1-heteroarylalkyls” include the same as those for substituted heteroaryls.

[0019] Examples of substituents for “substituted 2-alkenyls” and “substituted 1-cycloalkenyls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy-carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents include alkyls, halogen atoms, and alkoxy groups, and especially C<sup>1</sup> to C<sup>3</sup> alkyls, chlorine atoms, and bromine atoms, etc.

[0020] Preferred examples of R<sup>3</sup> include



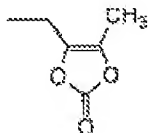
(where X, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, and R<sup>11</sup> are the same as above), and preferably



(where R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, and R<sup>11</sup> are the same as above). Especially preferred are prenyl, 3-chloro-2-butenyl, or benzyl substituted in position 2 with a C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom. Preferred examples of R<sup>6</sup> include C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyls, C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy groups, cyano groups, trifluoromethyls, chlorine, and bromine, and even more preferably methyl, ethyl, or chlorine. Position 2 is the preferred site. Preferred examples of R<sup>8</sup> include methyl, ethyl, and chlorine, and preferred examples of R<sup>9</sup> include hydrogen, methyl, ethyl, and chlorine.

[0021] Examples of “prodrugs” include any that are readily hydrolyzed in the body to reproduce xanthine derivatives of the invention. Specific examples include compounds in which the amino group  $-NH_2$  of the xanthine derivative is derived from  $-NHX$ . Here, X means the following.

(1)



(2)  $-COR^{17}$

(3)  $-COO-CR^{18}(R^{19})-OCOR^{20}$

(4)  $-COOR^{21}$

(Where  $R^{17}$  is a hydrogen atom, alkyl, or aryl.  $R^{18}$  and  $R^{19}$  are each independently a hydrogen atom or alkyl.  $R^{20}$  is a hydrogen atom, alkyl, aryl, or benzyl.  $R^{21}$  is an alkyl or benzyl.) X is preferably group (1) or (3). In group (3),  $R^{18}$  is preferably a hydrogen atom,  $R^{19}$  is preferably a hydrogen atom, methyl, or ethyl, and  $R^{20}$  is preferably a hydrogen atom, methyl, or ethyl. Such compounds can be produced in the usual manner (J. Med. Chem. 35, 4727 (1992), WO 01/40180, etc.).

[0022] The xanthine derivatives, etc., of the invention are preferably in the form of sustained release preparations. Such preparations may be found in the literature noted below and can be produced in accordance thereby.

“Particle Design and Pharmaceutical Techniques,” Yakugyo Jihosha, Ed. Y. Kawajima (1993).

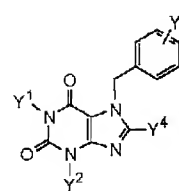
“Bioavailability,” Soft Science Co., Ed. K. Nagai, N. Sonobe, W. Morishita and T. Yamazaki (1998).

“Novel Drug Delivery Systems,” CMC Co., T. Nagai, Ed. (2000).

“Controlled Drug Release of Oral Dosage Forms,” Ellis Horwood Ltd., Jean-Maurice Vergnaud (1993).

[0023] Examples of “pharmaceutically acceptable salts” include inorganic acid salts such as hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, phosphates, and nitrates, and organic acid salts such as acetates, propionates, succinates, lactates, malates, tartrates, citrates, maleates, fumarates, methanesulfonates, p-toluenesulfonates, and ascorbates. The invention also includes hydrates and solvates such as ethanol solvates of the xanthine derivatives, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts.

[0024] The following compounds are examples of preferred xanthine derivatives in the invention. In the following tables, D1 through D22 stand for the substituents noted after the tables.

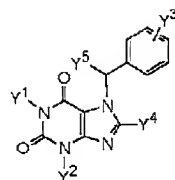


No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1
2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D1
3	H	CH <sub>3</sub>	2-Br	D1
4	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	D1
5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-I	D1
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-F	D1
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3-F	D1
8	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D1
9	H	CH <sub>3</sub>	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1
10	H	CH <sub>3</sub>	3-Br	D1
11	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl	D1
12	H	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> O	D1
13	H	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D1
14	H	CH <sub>3</sub>	2-CN	D1
15	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D1

[0025]

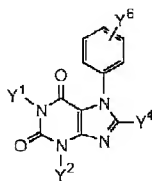
No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D1
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1
18	H	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	D1
19	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> O	D1
20	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CN	D3
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	D1
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2.6-(Cl) <sub>2</sub>	D1
23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2.3-(Cl) <sub>2</sub>	D1
24	H	CH <sub>3</sub>	2.3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	D1
25	H	CH <sub>3</sub>	2.3-OCH <sub>2</sub> O	D1
26	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D2
27	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D3
28	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D4
29	CH <sub>3</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CN	D5
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D2

[0026]



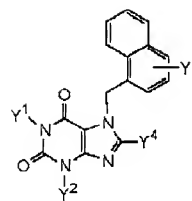
No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>5</sup>
31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1	CH <sub>3</sub>
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	D1	CH <sub>3</sub>
33	H	CH <sub>3</sub>	3-Br	D1	CH <sub>3</sub>
34	H	CH <sub>3</sub>	H	D1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
35	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CF <sub>3</sub>	D1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Br	D1	CH <sub>3</sub>
37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D1	CH <sub>3</sub>
38	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D1	CH <sub>3</sub>
39	H	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D1	CH <sub>3</sub>
40	cycloC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Br	D6	CH <sub>3</sub>
41	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Cl	D7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
42	H	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> O	D7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
43	H	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D8	CH <sub>3</sub>
44	H	CH <sub>3</sub>	2-CN	D9	CH <sub>3</sub>
45	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D10	CH <sub>3</sub>

[0027]



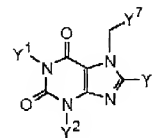
No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>6</sup>	Y <sup>4</sup>
46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1
47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	D1
48	H	CH <sub>3</sub>	3-Cl	D1
49	H	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> O	D1
50	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D1
51	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Cl	D1
52	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	D1
53	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	D1
54	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl	D1
55	CH <sub>3</sub> CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	3-Br	D11
56	CH <sub>3</sub> CH(NH <sub>2</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D12
57	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> O	D13
58	H	CH <sub>3</sub>	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D14
59	H	CH <sub>3</sub>	2-CN	D15
60	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	D16

[0028]



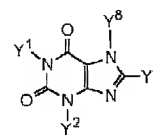
No	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>3</sup>	Y <sup>4</sup>
61	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	D1
62	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-Br	D1
63	H	CH <sub>3</sub>	8-I	D1
64	H	CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	D1
65	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6-CH <sub>3</sub> O	D1
66	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1
67	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-I	D1
68	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-Cl	D17
69	H	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	D18
70	H	CH <sub>3</sub>	6-F	D19
71	H	CH <sub>3</sub>	7-Cl	D20
72	H	CH <sub>3</sub>	8-CF <sub>3</sub> O	D21
73	H	CH <sub>3</sub>	6-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	D22
74	H	CH <sub>3</sub>	6-CN	D3
75	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub> O	D5

[0029]



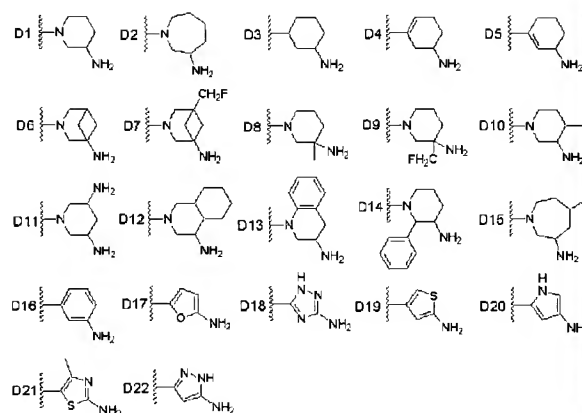
No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>7</sup>
76	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	2-thienyl
77	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	3-methyl-2-thienyl
78	H	CH <sub>3</sub>	D1	3-chloro-4-methyl-2-thienyl
79	H	CH <sub>3</sub>	D1	2-furyl
80	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1	4,5-dimethyl-2-furyl
81	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	5-bromo-2-furyl
82	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	3-methyl-2-furyl
83	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	1-methyl-2-pyrrolyl
84	H	CH <sub>3</sub>	D1	4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-yl
85	H	CH <sub>3</sub>	D1	4'-trifluoromethyl-1,1'-biphenyl-2-yl
86	H	CH <sub>3</sub>	D1	2'-cyano-1,1'-biphenyl-2-yl
87	H	CH <sub>3</sub>	D1	2'-methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl
88	H	CH <sub>3</sub>	D1	1-benzothien-2-yl
89	H	CH <sub>3</sub>	D1	1-benzofuran-2-yl
90	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	3-bromo-2-thienyl

[0030]



No.	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Y <sup>4</sup>	Y <sup>8</sup>
91	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	D1	1-(1-naphthyl)ethyl
92	H	CH <sub>3</sub>	D1	1-(2-furyl)ethyl
93	H	CH <sub>3</sub>	D1	(2,6-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl
94	H	CH <sub>3</sub>	D1	(2,3,6,6-tetramethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl
95	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	D1	(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl) methyl
96	H	CH <sub>3</sub>	D1	2,3-dimethyl-2-butenyl
97	H	CH <sub>3</sub>	D1	2-methyl-3-chloro-2-butenyl
98	H	CH <sub>3</sub>	D1	3-methyl-2-butenyl

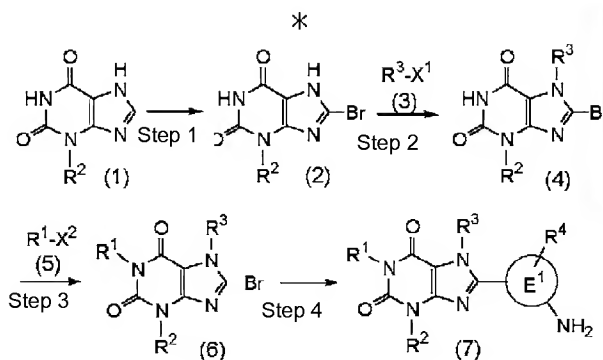
[0031] D1 through D22 stand for the following substituents.



[0032] The xanthine derivatives of the invention can be produced in the following manner, for example.

#### Preparation Method A

(when Ring E has a nitrogen atom as a ring-forming atom, and is bonded to the xanthine skeleton by the nitrogen atom)



(Where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  are the same as above. Ring E<sup>1</sup> is a 6- or 7-member nitrogenous heterocycle, bonded to the xanthine skeleton by the nitrogen atom. The nitrogenous heterocycle may also be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle.  $X^1$  and  $X^2$  are each independently an iodine atom, bromine atom, chlorine atom, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, or p-toluenesulfonyloxy, etc.)

#### [0033] 1) Step 1

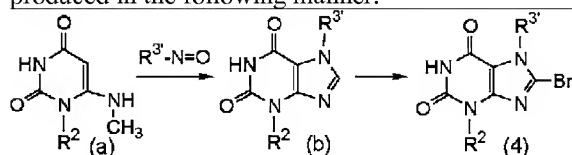
Compound (2) can be synthesized by reacting Compound (1) with bromine with or without additional materials in an inert solvent (J. Heterocycl. Chem., 37, 1033 (2000), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999), J. Med. Chem., 38, 3838 (1995), etc.). Sodium acetate and the like are examples of added materials, which may normally be added in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (1). The bromine may normally be used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (1). Examples of inert solvents include water, alcohol (ethanol, methanol, isopropanol, etc.), ethers (1,4-dioxane, etc.), organic acids (acetic acid, propionic acid, etc.), and mixtures of such solvents. The reaction temperature can be selected from within the range of about 20 to about 50°C.

#### [0034] 2) Step 2

Compound (4) can be synthesized by reacting Compound (2) with Compound (3) in the presence of a base in an inert solvent (J. Heterocycl. Chem., 37, 1033 (2000), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999), J. Med. Chem., 38, 3838 (1995), etc.). Compound (3) may normally be used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to compounds of Formula (2). Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), and preferably potassium carbonate, etc. The base may normally be used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (2). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as dimethyl formamide and dimethyl sulfoxide), ethers (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), and mixtures of such solvents, preferably dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, etc. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 50°C.

[0035] When  $R^3$  is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, the reaction may sometimes not progress very well by the above method. In such cases, for example, the

reaction can be brought about using  $R^3-X^1$  having a nitro group in position 2 instead of Compound (3) (Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1979), etc.), and the nitro group can then be converted to a hydrogen atom (Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999), etc.) to produce Compound (4). Here,  $X^1$  is preferably a chlorine atom, for example. Compound (4) in which  $R^3$  is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl can be produced in the following manner.



(Where  $R^2$  is the same as above.  $R^3$  is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl.) Compound (a) can be reacted with  $R^3-N=O$  in acetic anhydride, for example, to synthesize Compound (b) (J. Org. Chem. 37, 4464 (1972), etc.).  $R^3-N=O$  is normally used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (a). The reaction temperature can be selected from the range of about 120 to about 180°C. Compound (4) in which  $R^3$  is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl can then be synthesized from Compound (b) in the same manner as in Step 1 of Preparation Method A above.

[0036] 3) Step 3

Compound (6) can be synthesized by a reaction between Compound (4) and Compound (5) in the presence of a base in an inert solvent. Compound (5) is normally used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (4). Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), alkali hydrides (such as sodium hydride and potassium hydride), alkoxyalkalis (such as t-butoxypotassium),

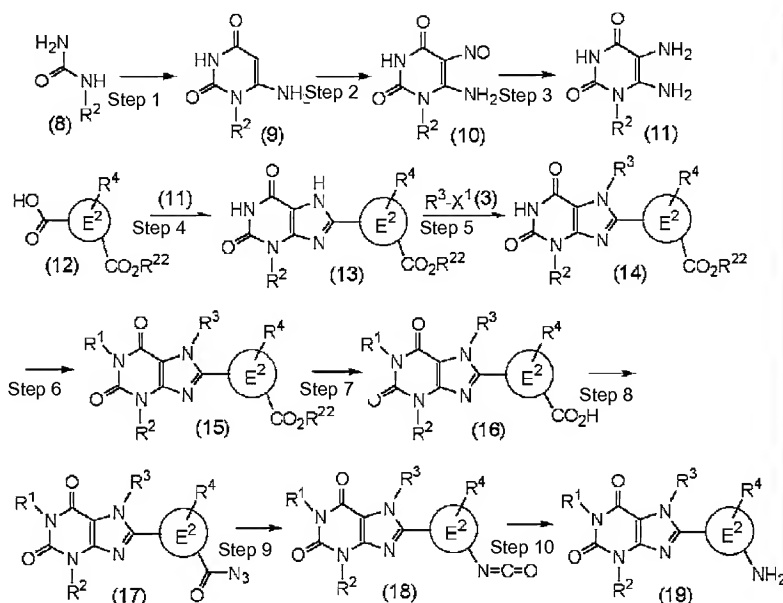
and preferably potassium carbonate, sodium carbonate, or the like. The base may normally be used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (4). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as dimethyl formamide and dimethyl sulfoxide), ethers (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), and mixtures of such solvents, preferably dimethyl formamide, etc. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 100°C.

[0037] 4) Step 4

Compound (7) can be synthesized by a reaction between Compound (6) and a cyclic secondary amine in the presence or absence of a base in an inert solvent. Examples of bases include triethylamine, pyridine, 4-(dimethylamino)pyridine, N-methyl morpholine, and preferably triethylamine. The base is normally used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (6). Examples of inert solvents include alcohols (such as ethanol, methanol, and isopropanol), ethers (such as 1,4-dioxane), and mixtures of such solvents. The reaction temperature can be selected from the range of about 50 to about 120°C. In Preparation Method A above, the example given was of the production of Compound (4) through the bromination of the xanthine derivative (1) and the introduction of  $R^3$ , but the bromination can also take place after the introduction of  $R^3$ . Also, when  $R^2$  is a hydrogen atom, byproducts in which  $R^3$  is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (4), but the byproducts can be readily eliminated through a common method of purification.

[0038] Preparation Method B

(when Ring E is bonded to the xanthine skeleton by a carbon atom)



(Where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  are the same as above. Ring  $E^2$  is a 6- or 7-member hydrocarbon ring or 6- to 7-member heterocycle, bonded to the xanthine skeleton by a carbon atom. The hydrocarbon ring and heterocycle may also be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle.  $R^{22}$  is an alkyl, etc.)

[0039] 1) Step 1

Compound (9) can be synthesized by a reaction between Compound (8) and cyanoacetic acid in acetic anhydride, for example, followed by the removal of the acetic anhydride and treatment with a base (Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990), etc.). The cyanoacetic acid is normally used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (8). The reaction temperature can be selected from the range of about 50 to about 100°C. The acetic anhydride is normally removed by distillation while heated at reduced pressure. Examples of bases include alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide). The alkali hydroxide may normally be used in the form of an aqueous solution with a concentration of 10% to 30%, and the aqueous solution can be used in an amount of 1 to 1.5 times (volumetric ration) relative to the acetic anhydride. The reaction temperature during the treatment with the base may be selected from the range of about 0 to about 40°C.

2) Step 2

Compound (10) can be synthesized by a reaction between Compound (9) and sodium nitrite in, for example, acetic acid aqueous solution (Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990), etc.). The amount of sodium nitrite is normally 1 to 2 equivalents relative to Compound (9). The water/acetic acid volumetric ratio can normally be selected from the range of 5 to 20. The reaction temperature can be selected from the range of about 5 to about 30°C.

3) Step 3

Compound (11) can be synthesized by a reaction between Compound (10) and sodium hydrosulfite in, for example, aqueous ammonia (Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990), etc.). The sodium hydrosulfite is normally used in an amount of 3 to 5 equivalents relative to Compound (10). The aqueous ammonia is normally used in the form of a solution with a concentration of 10% to 30%. The reaction temperature can be selected from the range of about 20 to about 60°C.

[0040] 4) Step 4

Compound (13) can be synthesized by a two-stage reaction comprising the following Steps 1 and 2.

Step 1

Compounds (11) and (12) are condensed in the presence of a base as needed using a condensing agent. Examples of condensing agents include those given in the Course in Experimental Chemistry (Ed. The Chemical Society of Japan, Maruzen), Vol. 22, specifically, phosphate esters (such as diethyl cyanophosphate and diphenylphosphoryl azide), carbodiimides (such as 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-

carbodiimide-hydrochloride, and dicyclohexylcarbodiimide), combinations of disulfides such as 2,2'-dipyridyl disulfide and phosphines such as triphenyl phosphine, phosphinic halides such as (N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride), combinations of azodicarboxylate diesters such as diethyl azodicarboxylate and phosphines such as triphenyl phosphine, and 2-halo-1-lower alkyl pyridinium halides (such as 2-chloro-1-methylpyridinium iodide). The base may be any commonly used in reactions, including organic bases such as N-methyl morpholine, triethylamine, diisopropyl ethylamine, tributylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-ene, pyridine, dimethylaminopyridine, and picoline. Examples of inert solvents include ethers (such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, and 1,2-dimethoxyethane), halohydrocarbons (such as dichloromethane, chloroform, and 1,2-dichloroethane), aprotic solvents (such as N,N'-dimethyl formamide and dimethyl sulfoxide), and mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -70 to about 80°C.

[0041] Step 2

The compound synthesized in Step 1 is converted to Compound (13) in the presence of an inorganic acid, organic acid, or base in an inert solvent. Examples of inorganic acids include mineral acids such as sulfuric acid, hydrochloric acid, and nitric acid, which can be used in the form of aqueous solutions. Examples of organic acids include acetic acid and propionic acid. Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), and alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), which can be used in the form of aqueous solutions. Examples of inert solvents include ethers (such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and 1,2-dimethoxyethane), and alcohols (such as ethanol, methanol, and isopropanol), and organic acids can be also used as inert solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about 30 to about 100°C. If the compound is produced in Step 2 with the  $R^{22}$  of Compound (13) eliminated, Compound (13) can be synthesized by esterification using a method such as the one in "Comprehensive Organic Transformation," R. C. Larock, VCH Publisher Inc., pp. 966-972 (1989).

[0042] 5) Step 5

Compound (14) can be synthesized from Compound (13) in the same manner as in Step 2 in Preparation Method A. Also, when  $R^3$  is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, the reaction may sometimes not progress very well in the method in Step 5 in the same way as in Step 2 of Preparation Method A. In such cases, for example, the reaction can be brought about using  $R^3-X^1$  having a nitro group in position 2 instead of Compound (3) (Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1979), etc.), and the nitro group can then be converted to a hydrogen atom (Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999), etc.) to

produce Compound (1). Here,  $X^1$  is preferably a chlorine atom, for example.

6) Step 6

Compound (15) can be synthesized from Compound (14) in the same manner as described in Step 3 of Preparation Method A.

7) Step 7

Compound (16) can be synthesized by hydrolysis of Compound (15) in an inert solvent in the presence of a base. Examples of bases include alkali hydroxides (such as sodium hydroxide and potassium hydroxide). The alkali hydroxide may normally be used in the form of an aqueous solution. Examples of inert solvents include alcohols (such as methanol, ethanol, and isopropanol). The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 120°C.

[0043] 8) Step 8

Compound (17) can be synthesized by activating the carboxyl group of Compound (16) and bringing about a reaction with sodium azide (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519 (1992), etc.). Commonly used methods for activating carboxyl groups can be employed, for example, as described in "Comprehensive Organic Transformation," R. C. Larock, VCH Publisher Inc., pp.963-976 (1989). Specific examples of carboxyl group activators which may be used at that time include alkyl chloroformates (such as ethyl chloroformate, isopropyl chloroformate, isobutyl chloroformate, and n-butyl chloroformate), pivaloyl chloride, and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, especially the alkyl chloroformates. In the method for activating carboxyl groups using alkyl chloroformates, the alkyl chloroformate is used in an amount ranging from 1.0 to 1.5 equivalents relative to Compound (16), for example. Examples of bases used at that time include triethylamine, diisopropylamine, ethyl isopropylamine, pyridine, 4-(dimethylamino)pyridine, N-methyl morpholine, and especially triethylamine, N-methyl morpholine, etc. The base may be used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (16), for example. Examples of reaction solvents include ether (tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, etc.), ketones (such as acetone), halohydrocarbons (such as methylene chloride), and especially acetone, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane. The reaction temperature may be selected from the range of about -20 to about 30°C. After the activation of the carboxyl group of Compound (16), the amount of sodium azide

that is added may range from 1.0 to 2.0 equivalents relative to Compound (16), for example. The sodium azide can be used in the form of an aqueous solution. The reaction temperature may be within the range of about 10 to about 30°C.

[0044] 9) Step 9

Compound (18) can be synthesized by heating Compound (17) in an inert solvent (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519 (1992), etc.). Examples of inert solvents include halohydrocarbon solvents (such as benzene, toluene, and xylene). The reaction temperature can be selected from the range of about 50 to about 150°C.

10) Step 10

Compound (19) can be synthesized by heating Compound (18) in an inert solvent (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519 (1992), etc.). Examples of inert solvents include alcohols such as tert-butanol and tert-amyl alcohol. The reaction temperature can be selected from the range of about 80 to about 120°C.

[0045] Functional groups can be protected as needed in the above reaction. Well known protective groups (e.g. Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, A Wiley-Interscience Publication (1981)) may be used. The introduction and deprotection of such groups can be based on well known methods. Prodrugs can be produced in the usual manner. When xanthine derivatives or prodrugs thereof are produced in accordance with the above methods, diastereomer mixtures may be obtained. In such cases, the various diastereomers can be separated to purify the xanthine derivatives, prodrugs thereof, or production intermediates thereof by suitable methods of purification such as silica gel column chromatography. Xanthine derivatives and products thereof can be mixed with pharmaceutically acceptable acids such as hydrochloric acid, oxalic acid, and methanesulfonic acid in a solvent such as water, methanol, ethanol, or acetone to produce salts. When the xanthine derivatives and products thereof in the invention possess asymmetric carbons or asymmetric centers, it is possible to obtain optically active compounds by a suitable method of optical resolution such as the formation of an addition salt with an optically active acid such as tartaric acid, followed by fractionation and recrystallization.

[0046] Potential applications of the pharmaceuticals of the invention are in the treatment of various diseases through their action in inhibiting DPP-IV. The compounds described in the Specification may be potentially useful in inhibiting postprandial

hyperglycemia in pre-diabetes, treatment of non-insulin-dependent diabetes, treatment of autoimmune diseases such as arthritis and chronic rheumatoid arthritis, treatment of intestinal mucosal diseases, stimulate growth, inhibit transplant organ and graft rejection, treatment of obesity, treatment of eating disorders, treatment of HIV infection, inhibition of metastasis, treatment of prostatic hypertrophy, treatment of pericementitis, and treatment of osteoporosis.

[0047] When the xanthine derivatives, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof are used for therapeutic purposes, the pharmaceutical composition may be given in oral or parenteral form (such as intravenous, subcutaneous, or intramuscular injection, or local, transrectal, percutaneous, or pernasal administration). Examples of compositions for oral administration include tablets, capsules, pills, granules, dispersions, liquids, and suspensions. Examples of compositions for parenteral administration include aqueous or oil-based agents for injection, ointments, creams, lotions, aerosols, suppositories, and patches. These agents can be prepared using conventionally known techniques, and can contain nontoxic or inert carriers or excipients commonly used in the pharmaceutical field. Although the dosage will depend on the patient's condition, such as age and weight, the symptoms, and the route of administration, usually the xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof in the present invention will be given to adults (body weight 50 kg) in a dose of 0.1 to 1000 mg/day, and preferably 1 to 300 mg/day, once a day or divided into two or three portions per day. They may also be given once every few days to every few weeks. The xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof in the present invention can also be used concomitantly with other agents for the treatment of diabetes.

[0048]

[Examples] The present invention is illustrated in further detail by, but is not limited to, the following examples. The following conditions of HPLC for measuring HPLC retention time were employed in the following examples.

Column: Puresil C18 (registered trademark, Waters).

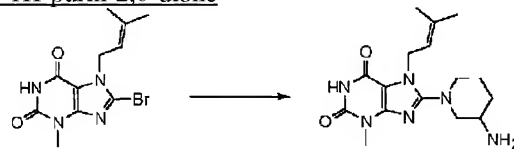
Detection wavelength (UV): 254 nm

Flow rate: 1.0 ml/min

Mobile phase: Acetonitrile/0.1% trifluoroacetic acid aqueous solution = 10/90 to 80/20 (30 min gradient)

[0049] Example 1

8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dione



The 8-bromo-3-methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (415 mg) obtained in Reference Example 7, 3-aminopiperidine-dihydrochloride (344 mg), and triethylamine (552  $\mu$ l) ethanol (8 ml) solution were stirred for 30 hours at 80°C. The reaction solution was cooled to 25°C, then poured into water (100 ml), and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel:chloroform/methanol = 20/1 to 5/1), and the target material (141 mg) was obtained in the form of white solids.

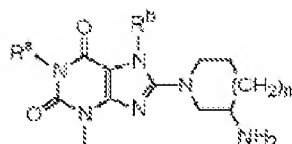
HPLC retention time: 11.46 min.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 5.33–5.30 (m, 1H), 4.74–4.61 (m, 2H), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.39–3.32 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28–3.18 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.96–2.87 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.90–1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.71–1.49 (m, 2H).

MS (FAB+) 333( $\text{M}^+$ +1, 8%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_5$  333.2038, found 333.2039.

[0050] The compounds of Examples 2 through 14 were synthesized from the corresponding reference compounds in the same manner as in Example 1. The compound of Example 4 was obtained in the form of a trifluoroacetate.





Example No.	R <sup>a</sup>	n	R <sup>b</sup>	Starting material Ref. Ex. No.
Ex. 2	H	1	benzyl	Ref. Ex. 2
Ex. 3	H	1	2-methylbenzyl	Ref. Ex. 3
Ex. 4	H	2	2-methylbenzyl	Ref. Ex. 3
Ex. 5	H	1	3-methylbenzyl	Ref. Ex. 4
Ex. 6	H	1	2-fluorobenzyl	Ref. Ex. 5
Ex. 7	H	1	3-fluorobenzyl	Ref. Ex. 6
Ex. 8	ethyl	1	3-methyl-2-butenyl	Ref. Ex. 12
Ex. 9	H	1	2-chlorobenzyl	Ref. Ex. 8
Ex. 10	H	1	2-cyanobenzyl	Ref. Ex. 9
Ex. 11	H	2	3-methyl-2-butenyl	Ref. Ex. 7
Ex. 12	H	1	2-trifluoromethylbenzyl	Ref. Ex. 10
Ex. 13	H	1	2-bromobenzyl	Ref. Ex. 11
Ex. 14	H	2	2-chlorobenzyl	Ref. Ex. 8

## [0051] Example 2

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.42~7.20 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43~3.38 (m, 1H), 3.30~3.23 (m, 1H), 3.12~3.06 (m, 1H), 3.04~2.90 (m, 1H), 2.83~2.72 (m, 1H), 1.98~1.88 (m, 1H), 1.82~1.72 (m, 1H), 1.38~1.23 (m, 2H).

MS (FAB+) 355(M<sup>+</sup>+1, 64%); HRMS (FAB+) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> 355.1882, found 355.1887.

## Example 3

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.21~7.09 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20~3.17 (m, 2H), 2.81~2.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (m, 1H).

## Example 4

HPLC retention time: 13.11 min.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.21~7.09 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20~3.17 (m, 2H), 2.81~2.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (m, 1H).

## Example 5

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 16.1 and 18.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27~3.24 (m, 2H), 2.81~2.68 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.13 (m, 1H).

## [0052] Example 6

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.24 (m, 1H), 7.15~7.03 (m, 3H), 5.40 (dd, J = 16.0 and 22.0 Hz, 2H), 3.

50 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.96~2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).

## Example 7

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.27 (m, 1H), 7.03~6.91 (m, 3H), 5.32 (dd, J = 16.0 and 17.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.98~2.92 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

## Example 8

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 5.36~5.33 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65~3.43 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28~3.15 (m, 2H), 2.08~1.95 (m, 2H), 1.89~1.79 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70~1.59 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 361(M<sup>+</sup>+1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> 361.2351, found 361.2379.

## Example 9

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 7.41~7.39 (m, 1H), 7.25~7.21 (m, 2H), 6.93~6.91 (m, 1H), 5.45 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40~3.36 (m, 1H), 3.29~3.25 (m, 1H), 2.93~2.86 (m, 2H), 2.71~2.65 (m, 2H), 1.91~1.89 (m, 1H), 1.70~1.69 (m, 1H), 1.58~1.55 (m, 1H), 1.28~1.24 (m, 1H).

## [0053] Example 10

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : ppm 10.97 (s, 1H), 8.23~8.22 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 1.0 and 7.7 Hz, 1H), 7.67~7.63 (m, 1H), 7.51~7.47 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.39~3.28 (m, 2H), 3.14~3.08 (m, 2H), 2.88~2.87 (m, 1H), 1.9

3-1.92 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H).

#### Example 11

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 5.26-5.23 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H).

#### Example 12

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.72-7.70 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.55 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 5.50 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H).

#### Example 13

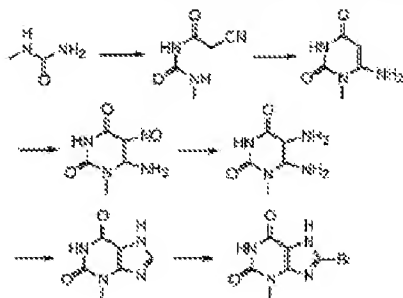
$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.60-7.58 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.41 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75-1.46 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H).

#### Example 14

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.43-7.38 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.53 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 1.89-1.28 (m, 6H).

#### [0054] Reference Example 1

#### 8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



(1) 2-cyano-N-[(methylamino)carbonyl]acetamide N-methylurea (148.16 g) and acetic acid (184.80 g) acetic anhydride solution (500ml) were stirred for 3 hours at 70°C. The mixture was allowed to cool to room temperature and allowed to stand over night. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving the target material (197.46 g) in the form of white solids.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 10.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.69 (m, 3H).

MS (EI+) 141( $M^+$ , 62%).

#### (2) 6-amino-1-methyuracil

A 10% sodium hydroxide solution (1400 ml) of N-methyl cyanoacetyl urea (197.46 g) was stirred for 2 hours at 70°C. The mixture was allowed to cool to room temperature, and concentrated hydrochloric acid was added to adjust the pH to 6.0. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving the target material (92.43 g) in the form of white solids.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 10.32 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).

MS (EI+) 141( $M^+$ , 100%).

#### (3) 6-amino-1-methyl-5-nitrouracil

6-amino-1-methyl uracil (92.02 g) and acetic acid (120 ml) were suspended in water (1500 ml) at -5°C, and the solution was stirred for 1 hour as an aqueous solution (100 ml) of sodium nitrite (49.48 g) was added in the form of drops. The mixture was then gradually cooled to room temperature and stirred for 4 hours. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving a reddish violet crude product (168.64 g) containing water.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 12.91 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

MS (EI+) 170( $M^+$ , 100%).

#### [0055] (4) 5,6-diamino-1-methyl uracil

The 6-amino-1-methyl-5-nitrouracil (168.64 g) obtained in (3) was suspended in 28% aqueous ammonia (1000 ml), and sodium dithionite (390 g) was gradually added over a period of 2 hours at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour at 50°C and was then stirred over night at room temperature. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving the target material in the form of white solids (105.41 g).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 10.54 (br, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

MS (EI+) 156( $M^+$ , 100%).

#### (5) 3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

Concentrated hydrochloric acid (4 ml) was added to 5,6-diamino-1-methyl uracil (105.41 g) and trimethyl ortho-formate (500 ml) dimethyl formamide (500 ml) solution, and the mixture was stirred for 2 hours at 120°C. The precipitated solids were filtered off and washed with dimethyl formamide (300 ml) and then diethyl ether (300 ml). The product was then dried at reduced pressure, giving the target material in the form of white solids (83.00 g).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 13.50 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.37 (s, 3H).

MS (EI+) 166( $M^+$ , 100%).

#### (6) 8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

Bromine (6.15 ml) was added in the form of drops at room

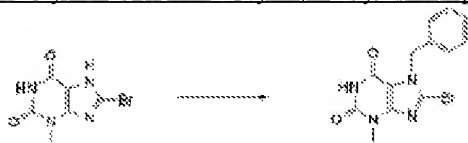
temperature to 3-methyl xanthine (16.61 g) and sodium acetate (16.41 g) acetic acid solution (300ml), and the mixture was stirred for 3 hours at 65°C. The mixture was cooled to 10°C, water (200 ml) was added, and the mixture was stirred for 30 minutes. The precipitated solids were filtered off and washed with acetic acid-water (1:1, 100 ml) and then diethyl ether (200 ml). The product was dried at reduced pressure, giving the target material in the form of white solids (17.12 g).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 14.31 (br, 1H), 1.21 (s, 1H), 3.32 (s, 3H).

MS (EI+) 244( $M^+$ , 100%).

[0056] Reference Example 2

7-benzyl-8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

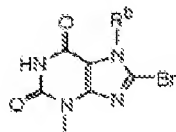


A mixture of the 8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (3.13 g) of Reference Example 1, benzyl chloride (1.46 ml), potassium carbonate (1.76 g), and dimethyl formamide (80 ml) was stirred for 22 hours at 25°C. The reaction mixture was transferred to saturated sodium chloride aqueous solution (300 ml) and extracted with ethyl acetate (200 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure. The residue was recrystallized from chloroform and ether, giving the target material (333 mg).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.34 (s, 1H), 7.38–7.24 (m, 5H), 5.48(s, 2H), 3.32 (s, 3H).

MS (FAB+) 335( $M^+$ +1, 6%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$  335.0143, found 335.0155.

[0057] The compounds of Reference Examples 3 through 11 were synthesized in the same manner as in Reference Example 2.



Ref. Ex. No.	$R^b$
Ref. Ex. 3	2-methylbenzyl
Ref. Ex. 4	3-methylbenzyl
Ref. Ex. 5	2-fluorobenzyl
Ref. Ex. 6	3-fluorobenzyl
Ref. Ex. 7	3-methyl-2-butenyl
Ref. Ex. 8	2-chlorobenzyl
Ref. Ex. 9	2-cyanobenzyl
Ref. Ex. 10	2-trifluoromethylbenzyl
Ref. Ex. 11	2-bromobenzyl

[0058] Reference Example 3

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.31 (s, 1H), 7.31–7.06 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Reference Example 4

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.34 (s, 1H), 7.24–7.00 (m, 4H), 7.19–7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.33

(s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Reference Example 5

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.34 (s, 1H), 7.31–7.06 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

Reference Example 6

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ppm 11.36 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18–7.06 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

Reference Example 7

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 7.98 (s, 1H), 5.30–5.26 (m, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

MS (FAB+) 313( $M^+$ +1, 15%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$  313.0300, found 313.0297.

[0059] Reference Example 12

8-bromo-1-ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



Sodium hydroxide (153 mg, 60% oil-based) was added to a dimethyl formamide (20 ml) solution of the 8-bromo-3-methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (800 mg) obtained in Reference Example 7 at 5°C, and the mixture was stirred for 15 minutes. Ethyl iodide (306  $\mu\text{l}$ ) was added, and the mixture was stirred for 1 hour at 25°C. The reaction mixture was transferred to saturated sodium chloride aqueous solution (200 ml) and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure. The residue was washed with hexane and dried at reduced pressure and at 50°C, giving the target material (493 mg).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ppm 5.31–5.27 (m, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 341( $M^+$ +1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$  341.0613, found 341.0604.

[0060] Test Example

Assay of inhibitory action on DPP-IV in bovine plasma

Bovine plasma containing the DPP-IV enzyme was diluted with assay buffer (25 mM Tris-HCl, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, pH 7.9), and 50  $\mu\text{l}$  portions were added to microassay plates. 1  $\mu\text{l}$  portions of compound solution were added and mixed, and the mixtures were incubated at room temperature. Substrate (Glycyl-L-Proline-4-Methyl-Coumaryl-7-Amide, Peptide Research Institute) was diluted to 0.2 mM with assay buffer, 50  $\mu\text{l}$  portions were added, the mixtures were stirred and incubated at room temperature, and 100  $\mu\text{l}$  portions of 25% acetic acid aqueous solution were added to stop the reaction. The fluorescent intensity was determined using a fluorescent plate

reader at an excitation wavelength of 360 nm and a measurement wavelength of 460 nm. Assuming the difference in fluorescent intensity to be 100% between background wells (reaction stopped with the addition of 25% acetic acid aqueous solution prior to the addition of substrate) and control wells (no compound added), the fluorescent intensity of the wells to which compounds had been added was interpolated, and the residual enzyme activity at the time the compounds were added was calculated (relative value). The concentration of compound resulting in 50% inhibition of enzyme activity ( $IC_{50}$ ) was calculated based on the relative residual enzyme activity at the time the compounds were added in varying concentrations. The

compounds of Examples 2 and 4, as well as the compound of Example 61 in WO 02/02560 (as a comparative compound), were tested as described above. The results are given in Table 1. [Table 1]

Compound	$IC_{50}$ (nM)
Compound of Example 2	75
Compound of Example 4	21
Comparative Compound	900

[0061]

[Effect of the Invention]

The present invention is able to provide safer, less toxic compounds having high DPP-IV-inhibiting activity.

[Continued from front page]

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

ID Code(s)

FI

Theme Code(Ref)

A 61 P

3/04

A 61 P

3/04

3/10

3/10

13/08

13/08

19/02

19/02

29/00

101

29/00

101

31/18

31/18

35/04

35/04

37/00

37/00

37/06

37/06

41/00

41/00

43/00

101

43/00

101

111

111

123

123